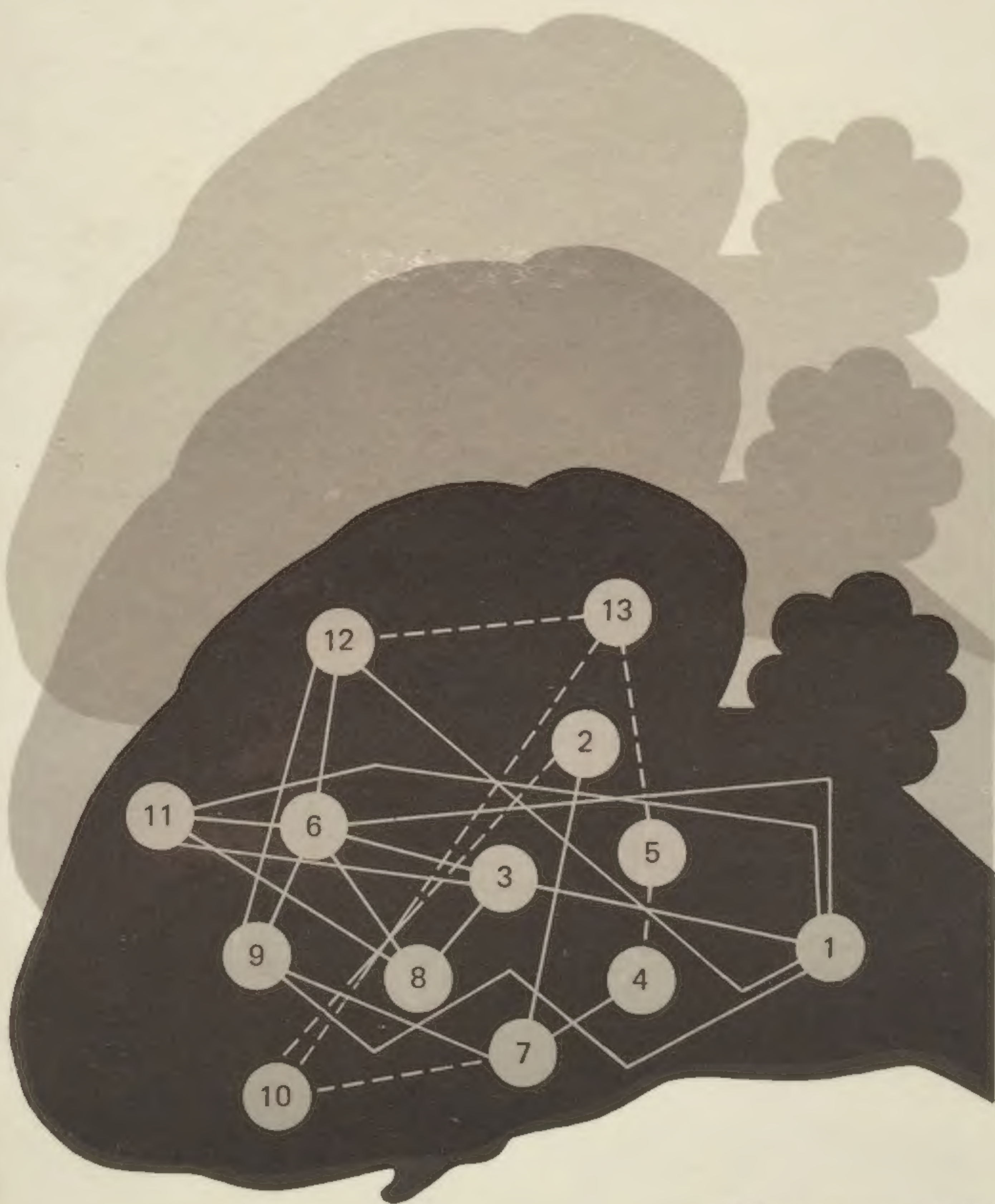


612 8
Б83

Ю. С. БОРОДКИН, В. А. КРАУЗ

ФАРМАКОЛОГИЯ

КРАТКОСРОЧНОЙ ПАМЯТИ



«Медицина» 1978

КАТЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ

Ю. С. БОРОДКИН, В.

ФАРМАКОЛОГИЯ
КРАТКОСРОЧНОЕ
ПАМЯТНИК



612.8
583
АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

Ю. С. БОРОДКИН, В. А. КРАУЗ

ФАРМАКОЛОГИЯ КРАТКОСРОЧНОЙ ПАМЯТИ



24166
БИБЛИОТЕКА
ЛЕН. ИНСТИТУТА
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ
ВРАЧЕЙ-ЭКСПЕРТОВ

Москва «Медицина» 1978

ИЗДАНИЕ ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ПЕЧАТИ
НАУЧНО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ ПРЕЗИДИУМА
АМН СССР

Фармакология краткосрочной памяти. Ю. С. Бородин, В. А. Крауз.
М., «Медицина», 1978, 232 с., ил.

В настоящей монографии описаны механизмы краткосрочной памяти и функциональная организация различных систем и структур головного мозга в процессах управления краткосрочной памятью. Освещены нейрофизиологические основы краткосрочной памяти. Основное внимание уделено изменению синаптических функций в эффектах холино-, адрено- и серотонинергических веществ на краткосрочную память.

Большое место уделено описанию нейрофармакологического исследования системной организации процессов управления краткосрочной памятью с использованием современных электрофизиологических методов и применением корреляционного и факторного анализа. В условиях эксперимента установлены основные принципы нейродинамики возбудимости различных систем и структур головного мозга, электрическое раздражение которых улучшает или нарушает формирование памяти. Впервые определены эффекты биологически активных веществ, включая оригинальные производные этимизола, синтезированные в отделе фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР, на организацию процессов краткосрочной памяти. Представлены данные о нейрофизиологическом и биохимическом взаимодействии мозговых систем в процессах памяти, а также изложены теоретические положения и гипотезы относительно интимной природы формирования энграмм краткосрочной и долговременной памяти.

Книга рассчитана на фармакологов, невропатологов, психиатров, нейрофизиологов.

В книге 37 рис., 17 таблиц, библиография — 246 названий.

Short-term memory pharmacology. Yu. S. Borodkin, V. A. Krauz.
M., «Meditsina», 1978, 232 pp., ill.

In this monograph mechanisms of short-term memory and the functional organization of various systems and cerebral structures in short-term memory processes are described. The neurophysiological principles of short-term memory are described in detail. The main significance of the synaptic function modifications in the effects of choline-, adreno- and serotonergic drugs on short-term memory as also given in this monograph.

Most of book is devoted to description of the neuropharmacological study of systemic organization in short-term memory processes with using of modern electrophysiological methods and of correlative and factorial analysis. Besides established in experiment are the main principles in neurodynamics of the excitability of various systems and cerebral structures. The application of electrical stimulation of these structures impaired or improved the memory. First determined the effects of biological active drugs including original aethimizol derivatives synthesized in Department of Pharmacology of Institute of Experimental Medicine on the organization in short-term memory processes.

Contained in this book are the data about neurophysiological and biochemical relationship of cerebral systems in memory processes as well as theoretical states and hypothesis concerning intimate nature of engramme formation of short-term and long-term memory.

This book is destined for pharmacologists, neuropathologists, psychiatrists and neurophysiologists.

50700—233
Б 039(01)—78 195—78

© Издательство «Медицина». Москва. 1978.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5

Раздел I

Механизмы управления краткосрочной памятью	8
Глава 1. Физиологические основы краткосрочной памяти	8
Нейрофизиологические корреляты краткосрочной памяти	8
Роль эмоций и мотиваций в процессах краткосрочной памяти	15
Глава 2. Синапс — аппарат формирования краткосрочной памяти	19
Строение и функция синапса	19
Роль синапсов головного мозга в процессах краткосрочной памяти	37
Краткие данные по фармакологии синапсов головного мозга	42
Глава 3. Нейрофармакологические аспекты краткосрочной памяти	46
Эффекты холинергических средств	46
Эффекты адренергических и серотонинергических средств	59
Эффекты стимуляторов	68
Заключение	73

Раздел II

Функциональная организация структур головного мозга в управлении краткосрочной памятью

Глава 4. Структуры головного мозга в системе управления краткосрочной памятью	76
Роль отдельных образований	76
Взаимодействие структур	108
Глава 5. Нейродинамика структурного обеспечения кратковременной памяти при фармакологических воздействиях	120
Функциональная организация деятельности мозга под влиянием средств, улучшающих краткосрочную память	120
Функциональная организация деятельности мозга под влиянием средств, ухудшающих краткосрочную память	135
Функциональная организация деятельности мозга под влиянием средств, не изменяющих краткосрочную память	146
	231

Глава 6. Нейродинамика структурного обеспечения краткосрочной памяти в условиях электрической стимуляции отдельных образований мозга	155
Функциональная организация деятельности мозга при раздражении структур, улучшающих краткосрочную память	155
Функциональная организация деятельности мозга при раздражении структур, ухудшающих краткосрочную память	162
Глава 7. Нейрофизиологические и биохимические основы взаимодействия структур головного мозга в процессах краткосрочной памяти	168
Глава 8. Нейрофармакология и поиски «молекулы памяти»	195
Заключение	216
Основная литература	219

ИБ № 1311

ЮРИЙ СЕРГЕЕВИЧ БОРОДКИН, ВЛАДИСЛАВ АЛЕКСЕЕВИЧ КРАУЗ
ФАРМАКОЛОГИЯ КРАТКОСРОЧНОЙ ПАМЯТИ

Редактор Е. М. Кедрова.

Художественный редактор Л. М. Воронцова. Корректор Т. Л. Григорьева.
Техн. редактор Н. И. Людковская. Переплет художника В. М. Лукьянова.

Сдано в набор 24.11.77. Подписано к печати 27.03.78. Т-02489. Формат бумаги 84×108¹/₃₂. Бум. тип. № 2. Лит. гарн. Печать высокая. 12,18 усл. печ. л. 13,04 уч.-изд. л. Тираж 5000 экз. Заказ 9959. Цена 1 р. 50 к.

Издательство «Медицина». Москва, 101838.
Петроверигский пер., 6/8.
Типография изд-ва «Звезда», г. Пермь, ул. Дружбы, 34.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Монография посвящена важной, но до настоящего времени чрезвычайно мало изученной проблеме нейрофармакологического подхода в исследовании процессов управления нейрологической памятью. Хотя в последнее время и осуществляется широкий подход к изучению различных процессов памяти, однако наиболее интенсивно разрабатываются собственные механизмы краткосрочной и долгосрочной памяти, а также основы их взаимодействия. Сосредоточив свое внимание в основном на проблеме краткосрочной памяти, авторы проанализировали ее с позиций современных представлений ведущих отечественных и зарубежных исследователей. Обширные собственные экспериментальные исследования, выполненные в отделе фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР, позволили обобщить основные физиологические механизмы управления краткосрочной памятью и сформулировать представление о ее системной и структурной организации. В своей монографии Ю. С. Бородин и В. А. Крауз впервые в отечественной и зарубежной литературе показали значение динамических изменений системной деятельности мозга в действии широкого спектра нейрофармакологических средств на краткосрочную память.

В оптимизации памяти значительная роль отведена аппарату детекции ошибок. Управление этими процессами возможно при использовании нейротропных средств, активных в отношении синаптической передачи нервного импульса и изменений обменных процессов в мозге. В связи с этим межнейрональным синапсам как аппарату формирования краткосрочной памяти и основному месту действия применяемых нейротропных средств и соединений, изменяющих обмен биогенных аминов, в монографии отведена значительная роль. И это не случайно. Все существующие гипотезы формирования краткосрочной памяти основаны на принципах конвергенции различного рода возбуждений к нейронам, реверберационных взаимодействиях, феномене посттетанической потенциации, на основе которого осуществляется кратковре-

менное хранение следа. Однако авторы не ограничиваются рассмотрением синаптических механизмов в формировании краткосрочной памяти, а проводят оригинальную концепцию о едином синаптическом механизме кратковременного и длительного хранения информации. В этом отношении, на наш взгляд, самого серьезного внимания заслуживает положение авторов о так называемых неспецифических коннекторах. В своих исследованиях авторы выявили оптимизирующий эффект на память ряда оригинальных отечественных соединений — производных имидазол- и пиразолдикарбоновых кислот, в частности этимизола. В экспериментах на животных, а также в клинических исследованиях с лечебной электростимуляцией ряда структур головного мозга человека впервые получены данные о том, что это вещество способствует стабилизации энграмм, ускоряя в то же время формирование новых функциональных связей.

В условиях эксперимента подробно освещены полученные данные об основных закономерностях нейродинамики различных систем и структур головного мозга, раздражение которых электрическим током улучшает или нарушает краткосрочную память, а также данные о биохимическом и нейромедиаторном взаимодействии систем мозга в формировании краткосрочной памяти.

В заключение нужно отметить, что авторы не стремились к исчерпывающему изложению всего материала по данной проблеме. Они считали важным обратить внимание широкого круга исследователей по данной проблеме на ряд еще не решенных задач и значение нейрофармакологического метода при исследованиях различных процессов краткосрочной и долговременной памяти. Выдвинутые ими предположения, в частности гипотеза конформационных изменений белков синаптических образований и мембранных комплексов нейрона, требуют серьезной оценки и дальнейшего экспериментального подтверждения.

Несомненно, что настоящая монография вызовет большой интерес, а также дискуссию не только среди специалистов, занимающихся проблемой обучения и памяти, но привлечет внимание более широкого круга читателей.

*Герой Социалистического Труда
лауреат Ленинской премии, академик АМН СССР
профессор С. В. Аничков*

ВВЕДЕНИЕ

Проблема функциональной организации мозга и систем, участвующих в функции памяти, является составной частью проблемы изучения механизмов деятельности мозга вообще, что и позволяет рассматривать проблему памяти как аспект науки о поведении организма в широком смысле этого понятия.

На наш взгляд, наилучшее определение памяти было дано У. Джеймсом в его обобщающей монографии «Психология» (1897): «Память — это идеальное представление о прошлом опыте в нервной системе человека и животных, связанное с данной ситуацией»¹. Все последующие определения памяти были связаны с выяснением тех материальных процессов, на которых основано запоминание: регистрация, сохранение и воспроизведение первичной информации. Термин «память» позволяет объединить совокупность деятельности, включающую в себя как биофизические, так и психические процессы, осуществление которых в данный момент обусловлено тем, что предшествующие события (отдаленные или близкие) существенно изменили состояние организма. Память нельзя свести к научению, хотя она в значительной мере связана с этим.

Следует подчеркнуть также, что память можно объяснить лишь на основе теорий, учитывающих процессы мышления (например, теории Бехтеревой, Линдсея-Нормана и др.).

В монографии в основном изложены проблемы краткосрочной (кратковременной) памяти, определяемой как ограниченное во времени хранение незначительного объема информации, которое основано на непродолжительной циркуляции импульсов по замкнутым цепям нейронов и облегчения синаптической проводимости в специфическом нейронном ансамбле. В отличие от краткосроч-

¹ Джеймс У. Психология. СПб., 1911, с. 5.

ной под долговременной (долгосрочной) памятью понимают непрерывное (длительное) хранение практически неограниченного объема информации, прошедшей предварительную обработку и основанной главным образом на стойких химических или морфологических изменениях нервной системы.

В настоящее время не существует единой теории, объясняющей механизм закрепления, сохранения и воспроизведения полученной информации. Однако общим для всех теорий является признание, что память в своей простейшей форме основана на следовой деятельности нейронов после предшествующих раздражений. Leshley и Wade (1946) были одними из первых экспериментаторов, пытавшихся локализовать этот субстрат или процесс, названный ими энграммой, который лежит в основе приобретения навыков. Поэтому под энграммой следует понимать комплекс специфических функциональных, биохимических или структурных изменений, которые оставляют перцептивный след в нервной системе. При таком подходе к формулированию понятия энграмма краткосрочной памяти будет характеризоваться затухающей со временем циркуляцией электрической активности в замкнутых цепях нейронов (реверберация). Для энграммы долгосрочной памяти, наоборот, характерно постоянство структуры нейронного ансамбля и обмена веществ в этих структурах.

Большинство работ как по физиологии, так и по нейрофармакологии посвящено исследованию собственных механизмов памяти. Однако наряду с несомненной важностью фундаментального изучения механизмов фиксации, хранения и воспроизведения энграмм большое значение приобретает исследование процессов управления памятью, результатом которого является, по представлению (Н. П. Бехтерева (1971, 1974), переход системы из одного функционального состояния в другое.

Нейрофармакологический анализ — один из основных методов изучения процессов управления памятью. Имеется много работ, посвященных изучению влияния различных фармакологических веществ на процессы обучения и памяти. Важно, как подчеркивал И. С. Бериташвили (1968), установить не только факты улучшения или ухудшения памяти под влиянием психофармакологических веществ, но и выяснить, на какой нервной субстрат, на какие биохимические процессы они действуют.

Эффекты различных нейротропных средств на процессы формирования энграмм в значительной мере определяются степенью проведения возбуждения в синапсах. В то же время циркуляция возбуждения в функциональных нервных кругах и посттетаническая потенция, а также биохимические изменения в мозговом субстрате, на которых основываются современные представления о нейрофизиологических механизмах памяти, могут приводить к изменению функционального состояния разнообразных структур головного мозга.

Настоящая монография посвящена изложению вопросов обучения и краткосрочной памяти, которые наиболее адекватно поддаются нейрофармакологическому воздействию.

Авторы приносят глубокую благодарность сотрудникам Лаборатории экспериментальной фармакотерапии отдела фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР Ю. В. Зайцеву, И. А. Лапиной, Н. А. Лосеву за дружескую помощь и советы при подготовке данной монографии.

Названия структур мозга приведены в соответствии с Международной анатомической системой.

РАЗДЕЛ I

МЕХАНИЗМЫ УПРАВЛЕНИЯ КРАТКОСРОЧНОЙ ПАМЯТЬЮ

ГЛАВА I

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КРАТКОСРОЧНОЙ ПАМЯТИ

Нейрофизиологические корреляты краткосрочной памяти

Первая работа, посвященная вопросам памяти, была опубликована Ebbinghaus в 1885 г. С тех пор выполнено огромное количество исследований, посвященных этой основной и сложнейшей функции головного мозга. Неоценимый вклад в разработку данной проблемы внесли отечественные ученые И. М. Сеченов, И. П. Павлов и В. М. Бехтерев, с именами которых связано новое направление в изучении процессов памяти.

Классическими экспериментами установлено, что у высших животных и человека существуют две формы памяти — кратковременная и долговременная, из них каждая может подразделяться на несколько видов.

В настоящее время имеются два взгляда на соотношение краткосрочной и долговременной памяти (Warrington, 1974). Согласно одному взгляду, эти два вида памяти рассматриваются как две стадии единого процесса, обусловленные соответствующими нейродинамическими и структурными изменениями. Согласно второму взгляду, кратковременная и долговременная память — два параллельных независимых процесса. Большинство исследователей склоняются в пользу второго мнения, так как наблюдения над людьми показывают, что возможны такие варианты поражения головного мозга, когда при сохранении краткосрочной и долговременной памяти информация из первой не переходит во вторую (Warrington, 1974). В частности, такая ситуация отмечается при синдроме Корсакова, который чаще всего является результатом билатерального повреждения структур лимбической системы (гиппокамп, или морской конек, свод, извилина пояса, сосковидные тела, переднее и дорсомедиальное ядра зрительного бугра). Последние через эмоциональ-

но-мотивационные механизмы осуществляют контроль над селекцией информации, необходимой для перевода из кратковременной в долговременную память (Kornhuber, 1973). Поэтому ряд исследователей пришли к заключению, что наряду с этими двумя видами памяти существует еще и промежуточная.

Согласно представлениям ряда авторов (И. П. Ашмерин, 1975; Deutsch et al., 1973), сущностью механизма краткосрочной памяти является реверберация возбуждения в функциональных нейронных сетях. Она опосредована явлением посттетанической потенциации, т. е. облегчением проведения нервных импульсов, несущих определенную информацию, в синапсах с предварительной активацией их рецепторного аппарата. Следовательно, краткосрочная память формируется в области синаптических контактов (Т. Н. Ониани, 1972; Matthies, 1972; Drischel, 1972, 1974). Однако эти контакты являются также одним из важнейших структурных элементов механизма долговременной памяти. Исходя из механизма передачи нервного импульса через синапс, А. Б. Коган (1970) выделил три этапа элементов памяти — краткой, средней и длительной продолжительности.

Первый этап, по данным А. Б. Когана, является преимущественно физическим и определяется изменениями поляризации возбудимых мембран, второй — преимущественно химическим, который связан с изменениями трофических процессов в цитоплазме и ядре, а возможно, и с вовлечением генетического аппарата; третий этап — преимущественно структурный, зависящий от перестройки регуляторного аппарата нейрона и структуры синапсов. При анализе взаимоотношений этих трех этапов А. Б. Коган пришел к выводу, что цикл формирования энграммы, начинающийся с синапса, через ядерно-цитоплазматические процессы вновь возвращается к синапсу.

Однако «выяснение нервно-синаптического субстрата определенной формы обучения явится не более чем ступенью в понимании нервного механизма этой формы обучения», — к такому выводу пришли Thompson с соавт. (1972), которые проанализировали многочисленные работы по нейрофизиологии обучения и памяти, выполненные в течение последних пяти лет в различных лабораториях. Авторы полагают, что анализ нейрофизиологических механизмов формирования и хранения энграмм памяти только начинается, поскольку остается нерешенной проб-

лема обучения и памяти на уровне взаимодействия различных структур и систем головного мозга.

Говоря об энграмме, приходится обращаться к механизму долгосрочной памяти. Существует общеизвестная точка зрения, которая предусматривает возникновение в постсинаптических участках нейрона стойкого активного белка. Последний при определенных условиях участвует в механизмах высвобождения медиаторов, вызывающих возбуждение нервной клетки (И. С. Берташвили, 1968; П. А. Кометиани, 1972; Hyden, 1959, и др.). Таким образом, если при изучении механизмов краткосрочной памяти ориентируются в основном на биоэлектрическую природу ее, то при изучении основ долговременной памяти обращают внимание прежде всего на ее биохимические аспекты. Количество работ, посвященных биохимическим вопросам формирования энграмм памяти, в настоящее время чрезвычайно велико. Здесь мы остановимся только на некоторых сторонах этой проблемы.

Широкоизвестные работы Hyden с соавт. (1967, 1972) позволили прийти к заключению о том, что если ДНК является основой для видовой памяти, то РНК — для индивидуальной. Это несколько поспешная формулировка привела к появлению термина «молекула памяти», под которым подразумевается специфическая РНК памяти. Следует заметить, что Hyden и соавт. прежде всего определяли содержание РНК в отдельной клетке различных образований головного мозга в зависимости от стадий процесса обучения и обучения в целом. Однако усовершенствование методов исследования заставило Hyden несколько изменить свои взгляды на роль специфической РНК в памяти и прийти к заключению, что «открытые» им ранее молекулы памяти, вероятно, должны быть белками. Противники теории Хидена утверждают, что РНК участвует только в неспецифических явлениях, которые указывают на повышение общей активности возбужденного нейрона. Поэтому они возражают против специфической роли РНК в фиксации навыков.

Опыты ряда авторов (Agranoff, 1967, и др.) с пуромицином, способным блокировать синтез белков как *in vitro*, так и *in vivo*, показали, что сам по себе он не оказывает влияния на процесс обучения и краткосрочную память. Однако пуромицин препятствует переводу информации в долговременную память. Этот эффект он оказывает в том случае, если его вводят до начала обу-

чения или спустя 1 ч после него. Применение данного ингибитора спустя 1 ч после начала обучения уже не оказывало действия, так как получаемая информация, по-видимому, успевала «перейти» в долговременную память. Примерно аналогичные результаты были получены и с другими ингибиторами синтеза белка.

Тем не менее гипотеза о том, что консолидация долговременной памяти связана с образованием специфической РНК или с синтезом специфических белков, была подтверждена и другими экспериментами. В частности, такая идея подкрепляется результатами работ, в которых была сделана попытка определить материальный субстрат, осуществляющий передачу памяти от одного индивидуума к другому. К категории таких исследований относятся опыты Mac Connel (1962) и Ungar (1967, 1970, 1972). Первый из них работал на планариях (ресничных червях) по выработке у них защитных реакций на световой раздражитель, второй — на крысах примерно по аналогичной программе.

Mac Connel в своих экспериментах использовал элемент каннибализма, проявляющийся у голодных планарий. Скармливая кашицеобразную массу, приготовленную из «тренированных» червей, голодающим «интактным» червям, он установил, что вскормленные таким образом планарии по специфическим тестам обучения превосходили особей, не подвергающихся такому эксперименту. В результате этого автор пришел к заключению, что приобретенные навыки могут передаваться с помощью экстрактов мозга обученного животного. Аналогичные данные были получены и с инъекцией экстрактов РНК от дрессированных планарий. Вначале эти результаты были отнесены к разряду артефактов и вызвали критику, так как в большинстве случаев данные эксперимента оказались невозпроизводимыми. Спустя некоторое время более чем в 20 лабораториях различных стран опыты по биохимической передаче памяти были успешно проведены не только на планариях, но и на рыбах, курах и крысах (Drischel, 1972). К сожалению, результаты всех экспериментов указывают на неспецифичность биохимических основ памяти. Иллюстрацией такого вывода служат опыты Ungar (1967). Этот автор привел на первый взгляд веские аргументы в пользу гипотезы о специфичности молекулярных явлений при передаче памяти. Его эксперименты выполнены на крысах. Одна группа живот-

ных была приучена к шуму, сопровождаемому треском, вторая группа приводилась в состояние испуга посредством внезапно направленного на них воздушного потока. Через различные периоды времени от начала данных воздействий животных этих групп забивали, а из ткани головного мозга готовили экстракт. Экстракт внутрибрюшинно или в желудочки мозга вводили интактным животным. Наиболее убедительные результаты были получены спустя 16 дней от начала воздействия шумом или воздушным потоком. Суть этих данных заключается в том, что те животные, которые получали экстракт от крыс, приученных к шуму, были менее чувствительными к акустическим раздражениям. Крысы, получившие экстракт от другой группы животных, также оказались устойчивыми к неожиданным воздействиям воздушного потока. Анализ состава гомогенатов головного мозга показал, что активным началом в этом случае, по-видимому, были полипептиды с относительной молекулярной массой около 1000 и состоящие из 6—8 звеньев аминокислот. В дальнейшем Ungar с соавт. (1972) выделили из головного мозга крыс, у которых была выработана боязнь темноты, вещество, названное впоследствии скотофобином. Данное вещество является полипептидом, в состав которого входят глицин, серин, аланин, лизин, тирозин, глутамин (или глутаминовая кислота) и аспарагин (или аспарагиновая кислота). Специфической активностью обладал полипептид с определенной аминокислотной последовательностью. Инъекция этого полипептида интактному животному-реципиенту приводила к появлению у него боязни темноты. Raggu, сотруднику Ungar (Ungar et al., 1972), удалось синтезировать полипептид, биологическая активность которого была идентична активности естественного скотофобина. Таким образом, на первый взгляд данное вещество можно рассматривать как один из миллиардов «закодированных сигналов», осуществляющих молекулярную маркировку определенных нейронных сетей центральной нервной системы (ЦНС), содержащих этот вид долговременной памяти. Предполагалось, что в результате специфического биологического кодирования одной молекулой информация фиксируется специфическим нейронным ансамблем. В связи с этим, как полагал Ungar (1970), макромолекулы в области постсинаптических мембран, названные им полипептидами-коннекторами по механизму узнава-

ния, формируют специфический нейронный ансамбль с устойчивым повышением синаптической проводимости и, следовательно, длительным хранением следа. Однако изложенные выше опыты оцениваются весьма критически. Так, Goldstein (1973) указывал, что аналогичные эксперименты, выполненные в его лаборатории по методике Унгара, не подтвердила факта переноса памяти. Кроме того, посещение этим автором лаборатории Ungar и личное наблюдение за ходом указанных экспериментов дали ему возможность прийти к заключению, что манипуляции с крысами в ходе опыта вызывают явления стресса. Поэтому Goldstein считает, что полипептид, выделенный из мозга этих животных, указывает лишь на стресс, а не является химической основой памяти. Ungar согласился с замечаниями Goldstein. Примерно такой же точки зрения в отношении работ Ungar придерживался и Milner (1973).

Как полагают некоторые авторы, различные концепции о формировании и хранении энграмм памяти, по-видимому, не исключают, а дополняют друг друга (Szenlagothai, 1971). Вероятно, морфологические и биохимические изменения, вызванные каким-либо специфическим агентом, отражаются не только в одном структурном параметре нейрона, а касаются определенных молекулярных сдвигов в комплексе субклеточных структур. Важно то, что многие из этих изменений участвуют в процессе воспроизведения навыка, поскольку они непосредственно отражаются в основных физиологических параметрах нейрона.

В любом случае формирование энграммы связано прежде всего с изменениями, происходящими на уровне нейрона, в его синаптических структурах. Вероятно, синапс является первым звеном, где начинает формироваться энграмма, далее механизм формирования переходит на уровень внутриклеточных изменений. Следовательно, краткосрочная и долгосрочная память — это различные этапы единого процесса. Основой последних являются пластические перестройки различных элементов синаптического аппарата, обуславливающих его оптимальную роль в процессах обучения и памяти. Под пластичностью в нервной системе, согласно данным П. Г. Костюка (1972), понимают любые изменения эффективности или направленности связей между нервными клетками, которые по длительности превышают обычные синаптические

или импульсные процессы. При этом пластичность может определяться, в частности, изменениями процессов синтеза, накопления и выделения синаптического передатчика в пресинаптических структурах, а также изменениями рецептивных свойств постсинаптической мембраны. Особая роль в процессах формирования энграмм отводится пластичности шипикового аппарата, который представляет собой наиболее специализированные образования мембранных структур (А. А. Маннина, 1972, 1975; Г. Д. Смирнов, 1972).

Представления, развиваемые современной нейрофизиологией и нейрофармакологией, несовместимы с любой попыткой локализовать память в какой-то определенной мозговой структуре. Большинство исследователей считают, что в процессы формирования и хранения энграмм могут вовлекаться в той или иной степени все отделы головного мозга (Н. П. Бехтерева, 1971; М. Н. Ливанов, 1972, 1973; В. А. Крауз, 1974; Ю. С. Бородкин, 1976). Нейрофизиологическим эквивалентом энграммы является, вероятно, формирующаяся в процессе запоминания замкнутая последовательность функционально взаимосвязанных нейронных популяций в различных образованиях мозга. При этом для прохождения возбуждения по цепи нейронов необходимо, чтобы все они имели согласованные параметры импульсной активности (М. Н. Ливанов, 1975).

Большое значение в функции обучения и памяти играют две активирующие системы головного мозга: ретикулярная и лимбическая (Routtenberg, 1972; Goldstein et al., 1973). Функции данных систем в этих процессах противоположны. Так, лимбическая система осуществляет контроль над входом информации, ретикулярная — над выходом ее, т. е. над воспроизведением энграмм. Однако внутри каждой из них различные образования выполняют свою особую роль. В этом отношении интересные и существенные данные о переработке сенсорной информации, в частности структурами лимбической системы, были получены О. С. Виноградовой (1973—1975). В результате своих исследований она предложила схему функциональной системы регистрации информации, где принципиально разделила мозговые образования на два различных типа структур, участвующих в процессах памяти, — информационный и регуляторный. Первый включает в себя структуры лимбической системы (поле СА₁

дорсального участка морского конька, сосковидные тела, передние ядра зрительного бугра, извилину пояса и новую кору). Второй состоит из сетчатого образования (ретикулярной формации), поля СА₃ морского конька (гиппокампа), перегородки, побугорной области (гипоталамуса) и миндалевидного тела. Граница между этими подсистемами проходит на уровне морского конька.

Нарушение памяти может быть следствием повреждения как собственных механизмов, лежащих в основе фиксации, хранения и воспроизведения навыков, так и результатом повреждения систем мозга, регулирующих их формирование (Л. Т. Попова, 1972; А. М. Вейн и др., 1973; А. Р. Лурия, 1974; Milner, 1973). В частности, нарушение краткосрочной памяти, согласно данным большинства исследователей, является модально-неспецифическим и определяется преимущественно поражением структур лимбической системы. Данный вид памяти неустойчив и легко поддается фармакологическому воздействию. Напротив, долговременная память чрезвычайно прочна. Ее нарушение определяется в основном невозможностью извлечения энграмм, т. е. нарушением механизма воспроизведения, который, к сожалению, еще мало изучен (Р. И. Кругликов, 1971; Р. Ю. Ильюченко, 1972; Miller et al., 1969; Siuta, 1973). Более детально на роли различных структур лимбико-ретикулярной системы и новой коры в процессах обучения и памяти мы остановимся несколько позже (см. главу 4). Здесь необходимо еще раз подчеркнуть, что обучение и память в значительной степени определяются эмоционально-мотивационной сферой, которая так же, как и мнестические процессы, связана с этими системами головного мозга. Помимо них, в механизмах формирования энграмм, безусловно, участвуют и другие образования (ЦНС), но нам остается только догадываться, как указывает Milner (1973), в какой мере их участие является первичным и в какой вторичным, т. е. связанным с изменением уровней активации и мотивации.

Роль эмоций и мотиваций в процессах краткосрочной памяти

Всякий приспособительный акт, в том числе и функция памяти, осуществляется при обязательном включении в действие эмоционально-мотивационной сферы.

В любом случае «эмоциональные» животные обучаются значительно быстрее и лучше, чем «нереактивные» (Garg, 1970; Kruk, 1972). Интересно отметить, что самостимуляция, в частности передней и наружной группы ядер подбугорной области (гипоталамуса), также способствует более быстрому обучению, а именно образованию пищевого рефлекса у собак (И. А. Лапина, 1973). Формирование временной связи происходит только тогда, когда к воспринимающим нейронам одновременно со специфическими поступают и неспецифические импульсы, идущие от эмоциональной системы (Ю. Конорский, 1970).

Эмоции тесно связаны с информационными процессами, особенно с механизмами контроля, когда они формируют последовательность отношений между восприятием и действием (Pribram, 1967, 1973). При эмоциональной активации ЦНС по-иному воспринимает и перерабатывает поступающую информацию и по-иному использует ранее накопленный опыт (П. В. Симонов, 1970, 1971). Возможно, что эмоции служат прерывающим механизмом, который необходим для выявления наиболее актуальной мотивации, подлежащей удовлетворению в первую очередь (Simon, 1967). Однако мотивация, вызывающая целенаправленное поведение, не является изолированным фактором (П. К. Анохин, 1968). Наряду с обстановочной и пусковой афферентацией она является решающим компонентом наиболее важной стадии поведенческого акта — стадии афферентного синтеза. Однако реализация условного рефлекса возможна и при отсутствии мотивации. Г. П. Зеленый еще в 1934 г. отметил, что кошки даже при полном насыщении продолжают бегать к кормушке при включении условного сигнала, хотя пищу при этом не берут. В опытах на собаках Е. И. Попова (1967) также показала, что при предварительном насыщении животных дистантный условный раздражитель способен вызывать локальный двигательный условный рефлекс. Эти эксперименты, как и многие другие, демонстрируют, что животные способны выполнять инструментальные пищедобывательные рефлексы и при отсутствии пищевой мотивации. В данном случае, согласно трактовке, предложенной Morgan (1969), побудительная функция животного определяется не голодом, а совместным действием голода и наличия пищевого подкрепления в эксперименте. Автор допускает, что животные могут

выполнять оперантные рефлексy, не испытывая потребности в пище. При этом двигательный навык на ассоциативный стимул может осуществляться на основе автоматного процесса в структурах двигательной области коры. Вероятно, в обычных условиях образования рефлексам мотивации, несомненно, играет важную роль и в значительной степени определяет процессы обучения и памяти.

Согласно современным представлениям, эмоционально-мотивационные процессы опосредуются в основном через образования лимбической системы и сетчатого образования мозга ствола, которые обеспечивают восходящие генерализованные влияния на высшие отделы мозга, хотя не исключается участие и других образований ЦНС. Так, наряду с большим кругом лимбической системы (круг Пейпеза), который объединяет морского конька, свод, перегородку, сосковидные тела, передние ядра зрительного бугра и извилину пояса, в нейрофизиологии выделяют еще и малый лимбический круг, состоящий из миндалевидных тел и подбугорной области. Последние два образования были выделены О. С. Виноградовой с соавт. (1972) в так называемую систему эмоций, которая имеет специфическое значение в организации эмоционально-мотивационных процессов и наряду с этим играет важную роль в регуляции процессов памяти. Эта система, по данным указанных авторов, мобилизуется при наличии положительного или отрицательного сигнала и благодаря связям с морским коньком и сетчатым образованием вступает в действие в случаях экстренных и может быть дополнительным мощным активатором, prolongирующим возбуждение и, таким образом, облегчающим процессы обучения и памяти.

К настоящему времени накоплен огромный экспериментальный материал по изучению структурной и нейрофизиологической организации эмоций путем электрической стимуляции или разрушения различных мозговых образований. Однако, несмотря на тенденцию выделять зоны преимущественного «представительства» той или иной эмоциональной реакции, имеются наблюдения, которые указывают на отсутствие строгой связи определенного типа эмоций с конкретными структурами мозга (А. В. Вальдман, 1971, 1975). Отсутствуют также прямые и однозначные электроэнцефалографические (ЭЭГ) проявления положительных и отрицательных эмоций.

Существующую в норме тесную функциональную связь между памятью и эмоционально-мотивационной сферой подтверждают и клинические наблюдения, которые дают яркие примеры нарушений памяти, обусловленных первичными эмоциональными расстройствами (Б. И. Каменецкая, 1969, 1971; Л. Т. Попова, 1969, 1972; А. М. Вейн, Б. И. Каменецкая, 1973; А. Р. Лурия, 1974, и др.). Так, например, Б. И. Каменецкая (1971) исследовала влияние мотивационной стимуляции и фармакологических проб на три типа мнестических расстройств, которые могут наблюдаться у больных с нарушениями памяти. Ею установлено, что при I типе нарушений памяти с плохим отсроченным воспроизведением наиболее выраженный позитивный эффект оказывают нагрузки, реализующиеся через эмоционально-мотивационный аппарат. При II типе нарушений памяти с плохим непосредственным воспроизведением существенное значение имеет повышение уровня бодрствования. В случае нарушений памяти, обусловленных плохим отсроченным и непосредственным воспроизведением, выявлено положительное влияние нагрузок, которые опосредуются как через механизмы эмоций, так и бодрствования.

Таким образом, краткий анализ данных литературы, полученных различными методами исследования, убедительно показывает, что обучение и память в значительной мере обуславливаются уровнем бодрствования, вниманием, мотивационно-эмоциональной сферой, которые также опосредуются через лимбико-ретикулярную систему и новую кору, осуществляющие сложную интегративную деятельность мозга.

ГЛАВА

Синапс — аппарат формирования

Строение и функци

Как мы подчеркивали в предыдущей главе, синапс имеет важное значение в механизме формирования памяти. Поэтому мы хотим рассмотреть вопросы строения и функции синапсов головного мозга. Синапс — это место контакта между нервными клетками, где происходит передача информации. В синапсе происходят процессы запоминания, которые изучаются специалистами в области физиологии и фармакологии. Все время жизни синапс находится в состоянии активности, осуществляя передачу нервных импульсов.

Морфология синапса наиболее изучена в последние 15—20 лет, в основном благодаря применению электронного микроскопа. В настоящее время делается попытка изучить синапс в качестве пограничного раздела между физиологией и фармакологией. Синапс представляет собой химическое соединение между нервными клетками. Он состоит из пресинаптической и постсинаптической частей. Пресинаптическая часть содержит синаптические везикулы, которые содержат нейротрансмиттеры. Постсинаптическая часть содержит рецепторы, которые связываются с нейротрансмиттерами. В синапсе происходит процесс передачи информации от пресинаптической к постсинаптической части. Этот процесс называется синаптической передачей. В синапсе также происходит процесс формирования памяти. Это происходит за счет изменения силы синаптической передачи. Такие изменения называются синаптической пластичностью. Синаптическая пластичность — это способность синапса изменять свою силу в ответ на изменение активности. Это является основой для формирования памяти. В синапсе также происходит процесс регуляции активности. Это происходит за счет изменения количества нейротрансмиттеров, выделяемых пресинаптической частью. Такие изменения называются регуляцией синаптической передачи. Регуляция синаптической передачи — это процесс, который позволяет синапсу адаптироваться к изменяющимся условиям. Это является основой для регуляции активности нервной системы. В синапсе также происходит процесс формирования нейронных сетей. Это происходит за счет изменения количества синапсов между нервными клетками. Такие изменения называются формированием нейронных сетей. Формирование нейронных сетей — это процесс, который позволяет нервной системе адаптироваться к изменяющимся условиям. Это является основой для формирования поведения. В синапсе также происходит процесс формирования личности. Это происходит за счет изменения активности синапсов. Такие изменения называются формированием личности. Формирование личности — это процесс, который позволяет индивиду адаптироваться к изменяющимся условиям. Это является основой для формирования личности.

ГЛАВА 2

СИНАПС — АППАРАТ ФОРМИРОВАНИЯ КРАТКОСРОЧНОЙ ПАМЯТИ

Строение и функция синапса

Как мы подчеркивали выше, синапсам ЦНС придают важное значение в механизме обучения и краткосрочной памяти. Поэтому мы сочли необходимым остановиться на вопросах строения и функции синаптических контактов нейронов головного мозга, чтобы рассмотреть тот возможный материальный субстрат, на базе которого и развиваются процессы запоминания. Безусловно, мы не считаем себя специалистами в этой области, однако нейрофармакологам все время приходится сталкиваться с функцией синапса, основным местом приложения нейротропных средств.

Морфология синапса наиболее основательно выяснена за последние 15—20 лет, в основном благодаря применению электронной микроскопии и новейших цитологических методов. В настоящее время вследствие успехов гистохимии делается попытка выделить в пределах синаптологии в качестве отдельной дисциплины так называемую синаптохимию (Csillik, 1974), которая подробно рассматривает химическое обеспечение проведения нервного импульса. Нет необходимости подробно останавливаться на строении и функции синапса, так как этот вопрос хорошо изложен в ряде монографий и обзорных статей (Н. Н. Боголепов, 1975; Н. С. Косицын, 1976; Palay, 1958; Akert, 1971, и др.). С целью лучшего освещения механизмов формирования краткосрочной памяти основное внимание будет уделено описанию основных компонентов синапса, принимающего наиболее активное участие в образовании энграмм. Кроме того, будут подробно изложены вопросы строения рецептора, являющегося составной частью постсинаптической мембраны.

Каждый нейрон ЦНС имеет огромное количество синапсов, так называемое синаптическое поле, которое по-

крывает его значительную поверхность. В частности, согласно данным Wysocki и Young (1956), $\frac{4}{5}$ поверхности мотонейрона спинного мозга занято синапсами, общее количество которых может составлять 4000—10 000 и более. Примерные подсчеты показали, что синаптическое поле головного мозга человека состоит из $1,6 \cdot 10^{13}$ — $1,6 \cdot 10^{14}$ синапсов. Форма синапсов, а также их размеры чрезвычайно разнообразны. Наиболее часто встречаются следующие типы синаптических контактов: это аксон — дендрит и аксон — сома. Однако встречаются и такие типы контактов, как дендрит — сома и дендрит — дендрит. К наиболее редко наблюдаемым типам контактов относятся сома — сома и аксон — аксон. Основными компонентами синапса являются: 1) пресинаптическая область, которая состоит из синаптических митохондрий и синаптических пузырьков диаметром от 20 до 60 нм, содержащих медиатор, и пресинаптической мембраны толщиной до 20 нм; 2) синаптическая щель (диаметром от 6 до 20 нм) с внутрисинаптическими нитями толщиной до 5 нм; 3) постсинаптическая область, которая состоит из постсинаптической (субсинаптической) мембраны толщиной 6—10 нм с рецепторными участками и глыбки базофильного вещества (тельца Ниссля), связанные с цитоплазматической сетью, где происходит интенсивный синтез белков, а также субсинаптическими цистернами.

Основными медиаторами синаптической передачи являются ацетилхолин, норадреналин, серотонин, дофамин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Помимо того, к медиаторам причисляют также гистамин, мелатонин, глутаминовую кислоту, глицин и др. Необходимо отметить, что один и тот же нейрон по-разному реагирует на различные медиаторы. Благодаря этому, как предполагает И. В. Орлов (1974), один и тот же нейрон может принимать участие в работе различных функциональных систем.

Считается, что под влиянием нервного импульса высвобождение медиатора носит квантовый характер (Hubbard, 1970; Hall, 1972, и др.). Это достигается, по-видимому, за счет дискретных изменений в проницаемости пресинаптической мембраны. Вероятно, пузырьки, в частности светлые пузырьки с электронно-плотным содержанием, служат не только для хранения запасов медиаторов, но и для их активного транспорта к этой мембране. Однако некоторые авторы (Baldessarini, Karobath,

1973, и др.) считают, что высвобождение медиатора можно представить и как перерыв в поглощении его извне при деполяризации пресинаптической мембраны вследствие прихода нервного импульса. По-видимому, существует и пресинаптическая регуляция освобождения медиаторов. Так, согласно гипотезе Лангера (1974), пресинаптическая регуляция выброса норадреналина осуществляется посредством механизма отрицательной обратной связи. В этом случае выделившийся в ответ на импульс норадреналин активирует α -адренорецепторы постсинаптической мембраны с последующим включением системы обратной связи, что приводит к снижению интенсивности синтеза медиатора. В ответ на это происходит торможение высвобождения норадреналина из пузырьков. Представляет интерес, что строение пре- и постсинаптических α -адренорецепторов различно. Предполагается, что рядом с α -адренорецептором на постсинаптической мембране адренергического нервного окончания имеются М- и Н-холинорецепторы. Первые тормозят, а вторые облегчают освобождение норадреналина. Имеется и второй механизм отрицательной обратной связи, осуществляемый простагландинами типа Е. Однако, по мнению автора, этот механизм не имеет в данном случае существенного значения.

Существует интересная с теоретической точки зрения зависимость между физико-химическими параметрами молекул медиаторов, такими, как постоянная поляризация (дипольный момент), молярная рефракция, и их возбуждающими и тормозными функциями на уровне синапса (Galzigna et al., 1971). По мнению этих авторов, характер действия медиатора зависит также от размеров синапса, плотности диполей и синаптической щели и ее диэлектрической постоянной. В своей работе они измерили полярную рефракцию и специфическую проводимость эквимолярных растворов различных нейромедиаторов. Оценку дипольного момента определили теоретически векторным методом с использованием расстояния связи и других данных, характеризующих структуру. Установили также эквивалентную удельную проводимость, ибо это свойство медиатора, несомненно, связано с проводимостью синапса. Результаты их исследования обобщены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, глицину и ГАМК свойственны сильная постоянная поляризация (дипольный момент)

и низкий уровень молярной рефракции, что и определяет их тормозные функции. Возбуждающим медиаторам, наоборот, присущ низкий дипольный момент и относительно высокий уровень поляризации (удельная проводимость). Безусловно, в организме действие этих и любых других медиаторов может зависеть и от иных факторов, отличных от их физико-химических параметров.

Таблица 1

Зависимость между физико-химическими свойствами
и эффектом ряда медиаторов (Galzigna et al., 1971)

Медиатор	Молярная рефракция, R	Дипольный момент, в дебаях *	Удельная проводимость, ом ⁻¹ .м ⁻¹	Эффект
Глицин	42,224	15	27,5	Торможение
ГАМК	42,243	24	27,5	Торможение
Серотонин	42,319	2	41,5	Возбуждение
Дофамин	42,351	3	46,0	Возбуждение
Ацетилхолин	42,310	1,65	51,5	Возбуждение и торможение

* Дебай составляет $1 \cdot 10^{-18}$ электростатических единиц.

Основное внимание мы решили уделить описанию строения и функции рецептора. Однако прежде необходимо хотя бы кратко остановиться на биохимической и функциональной характеристике белков, т. е. основных макромолекулярных компонентов каждого рецепторного участка постсинаптической мембраны, имеющих большое значение в механизме краткосрочной памяти. Как известно, белки являются полимерами, в построении которых принимают участие немногим более 20 различных аминокислот. Пространственная организация молекулы белка зависит от многочисленных связей (водородные, ковалентные, ван-дер-ваальсовы силы и др.) между ее пептидными группировками, причем водородные связи могут быть как внутримолекулярными, так и межмолекулярными. Необходимо отметить, что именно внутримолекулярные связи играют существенную роль в конформационных изменениях белковой молекулы. Эти изменения протекают с чрезвычайно большой скоростью. Так, в макромолекулах белка она достигает порядка

10^{-6} — 10^{-8} с, тогда как даже нервные импульсы протекают при временных константах, равных 10^{-3} с. Высокомолекулярные белки могут существовать в пространстве в виде чрезвычайно большого числа конформаций (Jordan, 1971). При этом каждая конформационная перестройка может сопровождаться как изменением характера внутримолекулярных связей (Patel, 1973), так и изменением свойств белков (Wilson et al., 1971).

Согласно представлениям ряда авторов (Ю. С. Бородкин, 1976; Matthies, 1974, и др.), механизм краткосрочной памяти и процесс консолидации энграмм реализуется через конформационные изменения макромолекул белка рецепторов постсинаптической мембраны, обусловленные ионными перемещениями. Действительно, согласно данным Р. А. Даниловой и Е. Е. Марковой (1975), которые изучали мембранные и цитоплазматические белки синапсом и митохондрий коры больших полушарий у крыс до и после выработки пищевого условного рефлекса, процесс обучения сопровождается изменением конформации этих белков.

Благодаря способностям к конформационным изменениям молекулу белка рассматривают как флюктуирующую динамическую систему, где большое значение имеют кооперативные явления, на основе которых изменения, возникшие в области рецепторного участка мембраны, передаются на соседние ее участки. Следовательно, кооперативные свойства характерны не только для одной молекулы белка, но и присущи образуемой ими ассоциации. Через межмолекулярные взаимодействия изменения в конформации одной молекулы передаются другим молекулам белка. При этом конформационная подвижность соседних молекул обеспечивается не только высокой степенью кооперативности, но и состоянием внешней среды (изменения pH, степень диссоциации липидов), окружающей данный белковый комплекс (Wolley et al., 1977). Исходя из этого, ряд авторов (М. В. Волькенштейн, 1967, 1972; В. П. Скулачев, 1972; С. Н. Голиков и др., 1973; Ю. С. Бородкин, 1976, и др.) пришли к выводу о том, что кооперативные структурные переходы в макромолекулах белка рецепторов имеют существенное значение в передаче нервного импульса на уровне синапса.

Известно, что медиаторы также обладают способностью изменять свою пространственную конфигурацию

(С. В. Аничков, 1974; Н. В. Хромов-Борисов, 1976, и др.). По-видимому, при взаимодействии молекулы медиатора с рецептором, основой которого является их комплементарность, реализуются те из конформаций, которые в наибольшей степени благоприятствуют такому взаимодействию. При этом от медиатора к белковому комплексу переходит один или несколько электронов. Таким образом, по мнению Н. В. Волькенштейна (1967), происходит как бы взаимодействие электрона медиатора с биологической макромолекулой рецептора, что вызывает транс-конформацию последней с образованием так называемого конформона. Конформон, вероятно, можно рассматривать как переносчик электронов. Поэтому конформация определяет не столько пространственную структуру макромолекулы, но и ее реакционную способность. Все это чрезвычайно важно для взаимодействия физиологически активных веществ с чувствительными к ним ферментами и рецепторами, где, вероятно, исключительное значение имеет строгая комплементарная и специфическая реакционная способность. При соблюдении всех этих условий в районе взаимодействия этих компонентов и прежде всего в результате структурных перемещений между ними образуется комплекс вещество — рецептор (Weinstein et al., 1973) с последующим изменением синаптической проницаемости. Следовательно, биологическая активность многих веществ определяется прежде всего способностью их молекул через взаимодействие с электронами веществ-доноров принимать определенное конформационное положение, наиболее благоприятное для взаимодействия с соответствующим рецептором, белковые макромолекулы которого обладают также благоприятной пространственной структурой.

Различные части нейрона, так же как и органоиды любой клетки, окружены биологическими мембранами. Окружен мембраной и сам нейрон. Мембранные структуры образуют стенки трубочек и пузырьков, цитоплазматической сети, пластинчатого комплекса (аппарата Гольджи), шипикового аппарата. Двойная мембрана окружает ядро клетки и митохондрии. Мембраны являются составной частью синапса, окружают вакуоли, лизосомы и другие клеточные элементы. Как подчеркивал С. А. Нейфах (1967), мембраны представляют собой ту переходную ступень от молекулярного уровня к надмо-

лекулярному, где впервые возникает биологическая архитектура и высокоспецифическая форма организации обменных процессов. Мембраны так же многообразны, как и сами клетки. В их состав входит около 10% всех клеточных белков. По своему строению мембраны являются двухмерными структурами, образованными белково-фосфолипидными комплексами. При этом молекулы фосфолипидов образуют, вероятно, сплошной бимолекулярный слой, непроницаемый для большинства неорганических ионов. Перенос последних осуществляется только посредством специальных механизмов, в частности с помощью ионофоров. Ионофоры — это макроциклические вещества, являющиеся составными частями мембраны и служащие для сорбции катионов.

Функции мембран чрезвычайно разнообразны. Так, в них локализуются все основные процессы клеточного обмена: фотосинтез, дыхание, биосинтез нуклеиновых кислот, белков, жирных кислот, полисахаридов и т. д. Однако одна из самых важных функций мембраны — это способность к генерированию и проведению электрических сигналов. Молекулярный механизм этого явления мало изучен вследствие чрезвычайных экспериментальных трудностей. Принято считать (Tasaki et al., 1968, 1972), что под воздействием медиатора в области рецептивных субстанций мембраны происходят конформационные изменения белковых макромолекул. В результате этого появляется возможность переноса ионов, обеспечивающих дальнейшее проведение нервного импульса. Возникает локальный электрический ток и мембрана деполяризуется, что вследствие кооперативного эффекта сопровождается дальнейшими конформационными превращениями различных ее участков. Поэтому отрицательно заряженная мембрана из гидрофобного состояния, наблюдаемого в покое, переходит в гидрофильное состояние, характерное для возбуждения. Электрический потенциал вдоль таких точек мембраны распространяется со скоростью 100 м/с. Указанные явления сопровождаются изменением оптических свойств мембраны, что указывает на изменение пространственной структуры ее макромолекул. В частности, предполагается, что при возбуждении происходит как бы «плавление» липидного слоя мембраны, напоминающей по свойствам жидкие кристаллы, в результате чего она становится способной к проведению сигнала.

Мембранам отводится определенная роль и в механизме действия нейротропных средств. Так, предполагается (Galzigna, 1971), что в начальной стадии действия лекарственных веществ происходит адсорбция их фосфолипидами пресинаптической мембраны с соответствующими изменениями свойств последней. Результатом этого является нарушение транспорта нейромедиаторов к рецепторным участкам. Необходимо отметить, что нейротропные препараты реагируют лишь с той частью мембраны, с которой связана проницаемость, т. е. с ее трансмиссивными участками или рецепторами (Wilbrandt, 1972; Althaus et al., 1975).

Как указывалось ранее, рецептор является одним из наиболее важных компонентов мембраны синапса. Теория структуры рецептора, которая усиленно разрабатывается в последние 20—30 лет, была предложена для объяснения механизмов избирательного действия фармакологически активных веществ (С. В. Аничков, 1946, 1974; М. Я. Михельсон и др., 1970, и др.). Поэтому нет большой необходимости подробно останавливаться на этом вопросе. Отметим только, что, помимо медиаторов, осуществляющих передачу нервного импульса, с рецептором взаимодействуют и многочисленные нейротропные вещества центрального типа действия. Были предприняты многочисленные попытки выделения рецептора с целью анализа его химических и функциональных свойств, однако ни одна из существующих методик в настоящее время не позволила сделать предположения об идентичности биологических свойств выделенного и функционирующего в организме рецептора (Н. В. Хромов-Борисов, 1976; Smythies, 1972). Данные, полученные рядом авторов, позволили прийти к выводу, что рецептор состоит из белков, фосфолипидов и нуклеиновых кислот. Причем в состав белков, согласно теоретическим расчетам Smythies (1972) и Thron (1973), обязательно должны входить аргинин и лизин. Необходимо отметить, что свободные аминокислоты сами могут выполнять роль медиаторов. В частности, такими медиаторами среди аминокислот являются глутаминовая, аспарагиновая и глицин (Curtis, 1974; Bennet et al., 1974). Развивая дальше свое представление, Smythies и Thron пришли к выводу, что белок рецептора должен иметь дисульфидные связи и, возможно, карбоксильные группы. Большую роль в деятельности рецептора могут играть

Ca^{2+} . В субстанции рецептора медиаторы скорее всего вызывают нарушение ионных связей между противоположно заряженными аминокислотными группировками, которые могут образовать в мембране равномерную решетку. Водородные связи, по мнению этих авторов, не имеют существенного значения в деятельности рецептора. Ионные связи в противоположность водородным, по мнению Н. В. Хромова-Борисова (1976) и Gill (1965), в деятельности рецептора играют значительную роль. Обычно они существуют между аминокислотами, несущими противоположно заряженные группы, например, между глутаминовой кислотой и аргинином или лизином. Кроме того, по мнению Abood и Matsubara (1968), образованию прочных связей белка рецептора в районе остатков глутамин способствует мембранная АТФ, которая в комбинации с Ca^{2+} является стабилизирующим фактором мембран (Nanahan, 1969).

В реакциях фосфорилирования, стимулируемых ацетилхолином, по предложению Garland и Durell (1970), большое участие принимают и фосфолипиды.

Перечисленные выше компоненты рецептора и их роль в передаче импульса не могут объяснить все стороны действия различных медиаторов. Возможно, что ответ нужно искать в специфических связях между различными компонентами рецептора и простагландинами, которым придается большое значение в обеспечении передачи нервных импульсов. В настоящее время известно большое количество соединений этого класса (М. Д. Машковский, 1977; Das Amar, 1974; Weeks, 1974). Эти вещества относятся к высшим непредельным жирным кислотам.

Установлено, что простагландины чрезвычайно широко распространены в организме и обладают широким спектром действия. Они оказывают также влияние и на функции ЦНС. В частности, простагландины типа E_1 и E_2 значительно замедляют образование оборонительных условных рефлексов и условных рефлексов на время (Treptow et al., 1973). Однако отмечено, что изменения поведенческих реакций под действием некоторых из этих веществ не всегда коррелируют с изменениями на ЭЭГ (Potts et al., 1973). Простагландинам отводят важную роль в осуществлении функции синаптической передачи. Так, они вызывают торможение процесса высвобождения норадреналина. Причем наиболее эффективно прост-

агландины действуют при низких, так называемых физиологических частотах раздражения (Junstad et al., 1973). Действительно, угнетение синтеза простагландина E_2 , 5,8,11,14-эйкозатетраеновой кислотой вызывало усиление *in vitro* секреции норадреналина при стимуляции подчревного нерва, иннервирующего мышцу семявыносящего протока (Stjärne, 1973). Однако спонтанное высвобождение медиатора не изменялось. Этот автор пришел к выводу, что простагландины осуществляют контроль обратной связи между активностью рецепторов и состоянием пресинаптических механизмов. В свою очередь на зависимость функции простагландинов от стимуляции адренорецепторов указывают также Spilman и Harper (1974).

Простагландины оказывают влияние на содержание циклической 3', 5-АМФ в различных структурах головного мозга (Wellman et al., 1973; Berti et al., 1973). Они вызывают изменение в процессе переноса ионов (Pater-son et al., 1973). Следовательно, через 3', 5-АМФ они могут оказывать влияние на уровень синаптической передачи и играть существенную роль в механизмах клеточного обмена. Необходимо отметить, что одной из причин противоположного действия простагландинов на различные органы и ткани могут быть отличия и в пространственной конфигурации (Baum et al., 1974). В частности, три-(пара-бромбензоат) сложного метилового эфира простагландина $F_{1\beta}$ может иметь 84 конформационные формы (Miyakami, 1974). Таким образом, из приведенного выше следует, что участие простагландинов в регуляции синаптической передачи в настоящее время не вызывает сомнений.

При сравнении их структуры с предполагаемым аминокислотным комплексом рецептора оказывается, что каждая молекула простагландина является как бы дополнением к этому комплексу, что создает дополнительные возможности для образования межмолекулярной водородной или ион-дипольной связи.

Существует два основных пути связывания активных группировок молекул простагландинов с полипептидами, имеющими «лестничную» конфигурацию (рис. 1). Простагландин типа Е (рис. 1, А) образует «открытую» конформацию при условии, что в позициях 1, 7, 13, 16, и так далее в цепи «лестничного» типа расположены остатки глутамина. В случае «закрытой» конформации

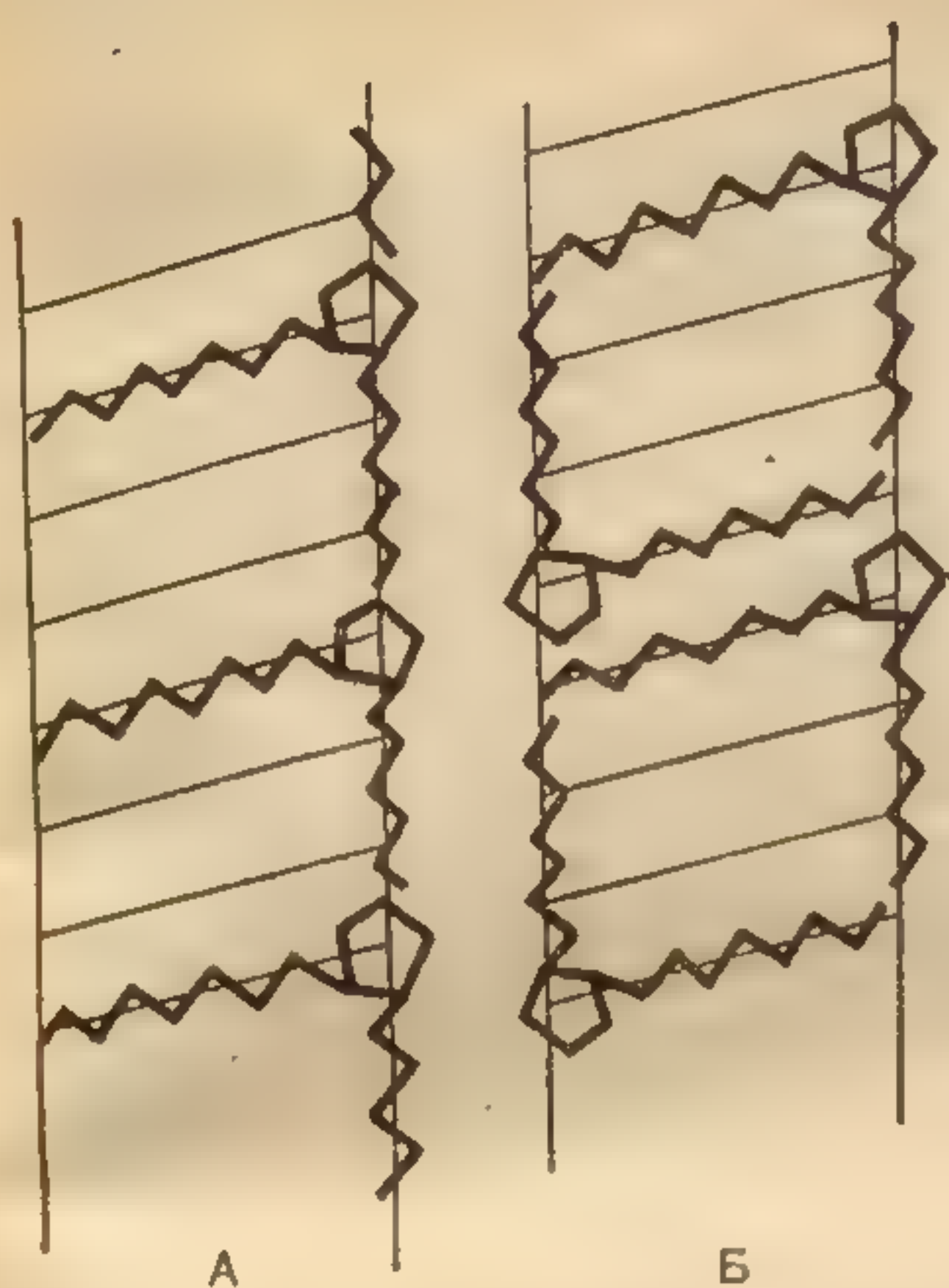
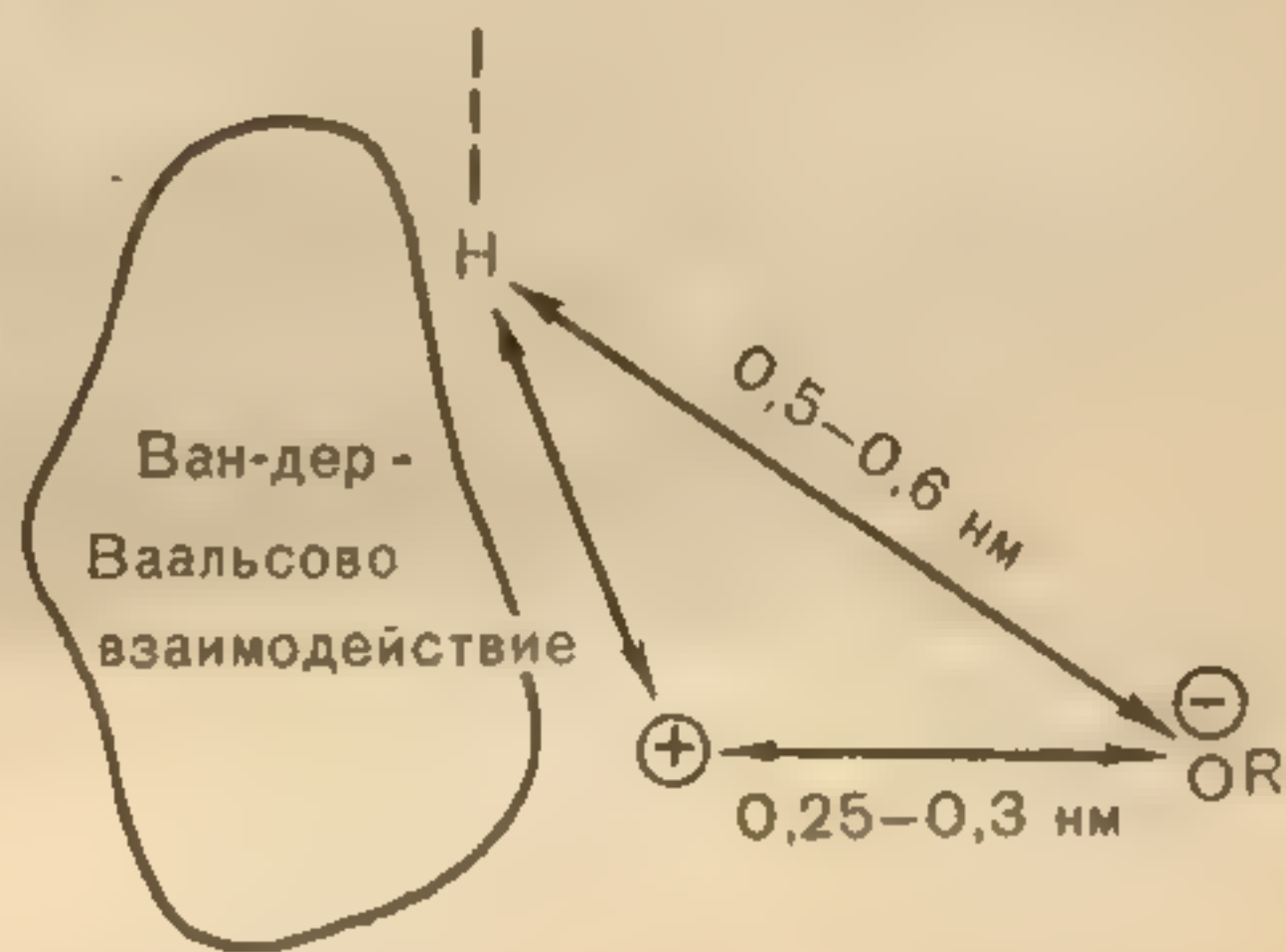


Рис. 1. Две возможные конформации простагландиновых комплексов в открытой (А) и закрытой (Б) форме (по Smythies, 1972).

Рис. 2. Предполагаемая структура М-холинорецептора (по Bebbington, Brimblecome, 1965).



(рис. 1, Б) такой аминокислотой для того же типа простагландина в положении 7, 15, 23 и так далее должен быть аргинин. Следовательно, для различных простагландинов в разных рецепторах имеются и различные типы связей.

Таким образом, основная функция простагландинов на уровне рецептора заключается, возможно, в обеспечении образования комплексов между отдельными полипептидами и нуклеозидами, а также в связывании перекрестно соединенных полипептидных цепей его белковых макромолекул. Следовательно, простагландины принимают большое участие в организации активных центров в рецепторных зонах.

К настоящему времени наиболее изучен холинорецептор, предполагаемая структура которого представлена на рис. 2. Согласно Karlin (1972) и Corrado (1972), холинорецептор представляет собой молекулу белка с дисульфидной связью, расположенной на расстоянии 0,1 нм от его активных центров (анионного и эстерофильного или эстератического). Последние комплементарны соответствующим активным группам молекулы ацетилхолина. Важную роль в функции холинорецептора играет анионный участок. По-видимому, путем взаимодействия катионной головки ацетилхолина с этим участком холинорецептора вызываются конформационные изменения его белковой молекулы, что сопровожда-

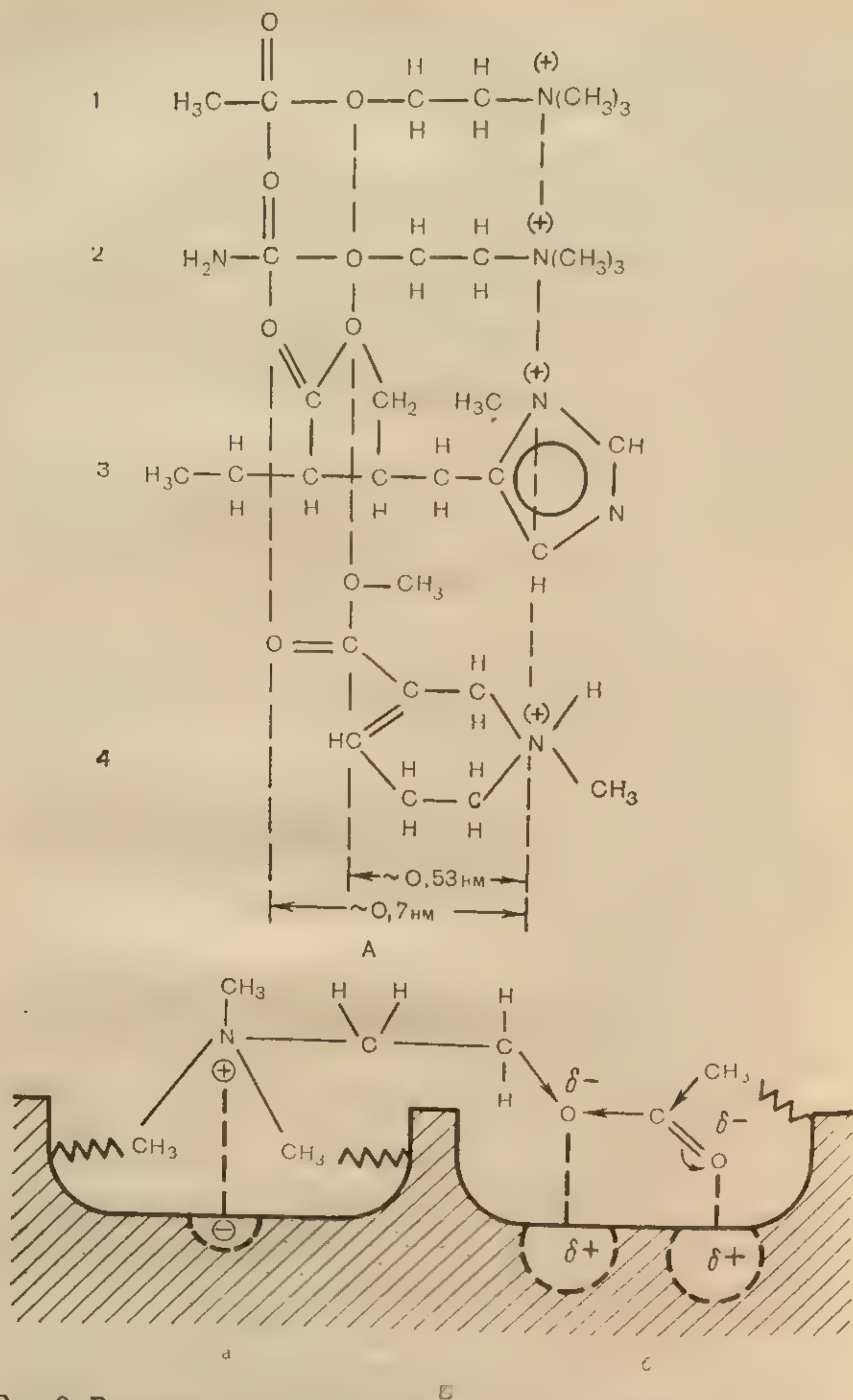


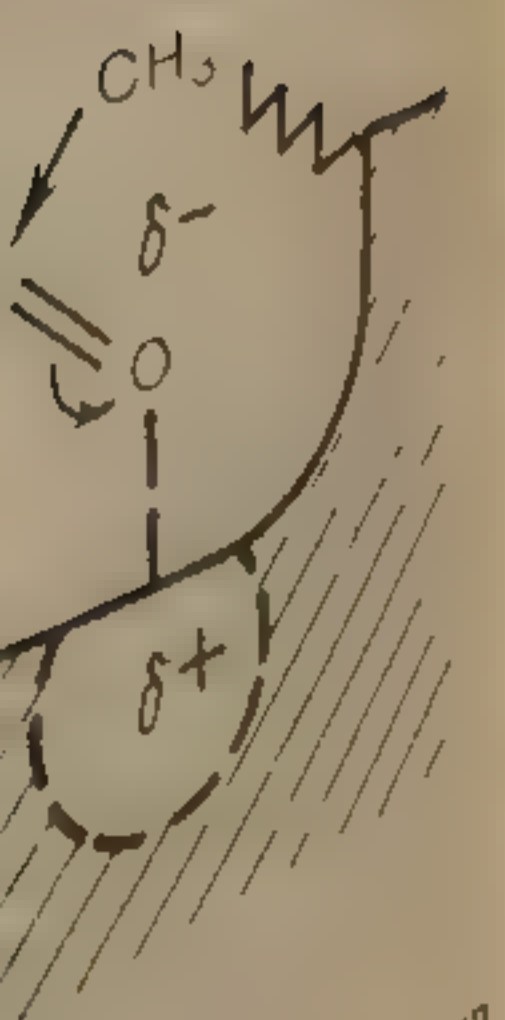
Рис. 3: Взаимодействие ацетилхолина и холиномиметических средств с М-холинорецептором.

А — структура ацетилхолина (1) и холиномиметических средств: карбахола (2), пилокарпина (3) и ареколина (4); Б — взаимодействие ацетилхолина с М-холинорецептором посредством электрических, дипольных и гидрофобных связей; а — анионный участок; б — эстератический или эстерофильный участок (по Karolkovas, 1970).

ется изменением проницаемости постсинаптической мембраны для ионов (рис. 3).

Некоторые холинорецепторы, в частности рецепторы подвздошной кишки морской свинки (Jacob et al., 1973), имеют не два, а три активных центра. Согласно мнению этих авторов, один из этих центров является функциональным, остальные два — регулируемыми. По предположению С. В. Аничкова (1975), дополнительные центры реагируют с гипотетическими антимидами, которые корректируют действие основных медиаторов, что может иметь большое значение для механизма передачи информации и процессов краткосрочной памяти.

Чрезвычайно проблематичен вопрос о роли липидов, особенно фосфолипидов, в проявлении свойств холинорецепторов. В частности, пока не ясно, участвуют ли фосфолипиды в непосредственных механизмах связывания медиаторов или они только поддерживают необходимую конформацию белковой части рецепторов, что необходимо для регуляции ионной проводимости. Например, согласно Taylor (1973), холиномиметическое вещество карбохолин взаимодействует с холинорецептором поперечнополосатых мышц путем вытеснения из них Ca^{2+} или Mg^{2+} . Остается загадкой характер взаимодействия рецепторной системы с системой транспорта ионов. Ограниченность наших знаний о структуре холинорецептора и механизме ионной проницаемости синаптических мембран оставляет большой простор для всевозможных гипотез и предположений. Так, согласно Smythies (1972), активные центры холинорецептора должны быть построены из белка, макромолекулы которого включали бы последовательно следующие пары аминокислотных остатков: глутамин — аргинин, или глутамин — лизин с ионной связью между ними. Последняя разрывается под действием положительно заряженной анионной головки ацетилхолина. Исходя из правильных углов связи и учета данных взаимозависимости между структурой и активностью, возможно, что каждая пара связанных аминокислот будет поставлять электроны в соответствующее место. Чистые липофильные аминокислоты, по-видимому, отсутствуют в белковой молекуле холинорецептора, но возможно наличие пар: гистидин — тирозин или гистидин — серин. Если возвратиться к изложенному выше, то можно прийти к выводу о том, что белковая макромолекула холинорецептора имеет две



етических средств
средств: карбахо-
линов и гидрофоб-
ных эстерофильных

полипептидные цепи, контактирующие друг с другом посредством четырех ионных связей таких пар аминокислот, как аргинин — глутамин. Последние расположены таким образом, что их заряженные группы, следующие друг за другом, образуют решетку с расстоянием между отдельными звеньями в 0,6 нм. Нечетными аминокислотами такой полипептидной цепи должны быть аргинин или глутамин, а четными — неспецифические аминокислоты, расположенные с обеих сторон цепи. В этом случае ионная связь нейтрализует заряды связывающих групп, но полярные атомы свободной NH-группы аргинина и незамещенная пара электронов кислорода глутамина остаются на «поверхности» полипептидной цепи и действуют как акцепторы водорода. Однако эта схема не учитывает возможности расположения на рецепторе липофильных участков, необходимых для связывания ацетилхолина и его агонистов. Дисульфидные связи, существование которых вблизи анионного пункта довольно четко показано для никотиновых холинорецепторов, по мнению некоторых авторов, еще окончательно не выявлены в области М-холинорецепторов (Stubinis et al., 1971). Объективный анализ данных не дает, к сожалению, возможности представить детальное строение холинорецептора и роль отдельных его участков в проведении нервных импульсов.

Холинорецепторы имеются практически во всех образованиях ЦНС (Curtis et al., 1965; П. П. Денисенко, 1965; Р. Ю. Ильюченко, 1965; Ю. С. Бородкин, 1967; В. А. Крауз, 1969, 1971, и др.). Как показали наши исследования, холинорецепторы неоднородны по своей функции, что еще раз дает возможность предполагать их различное строение (Ю. С. Бородкин, В. А. Крауз, 1968). Пре- и постсинаптические холинорецепторы неидентичны и по своему взаимодействию с холинергическими препаратами, что также указывает на неоднородность их структуры (Woodson et al., 1975).

Так же неоднородны по своей функции, а следовательно, и по строению, и Н-холинорецепторы (рис. 4). В частности, наши эксперименты по анализу вызывающего судороги никотина показали, что, несмотря на наличие Н-холинорецепторов во всех структурах головного мозга, только Н-холинорецепторы морского конька являются местом формирования эпилептиформных разрядов при введении никотина в дозах, вызывающих судороги

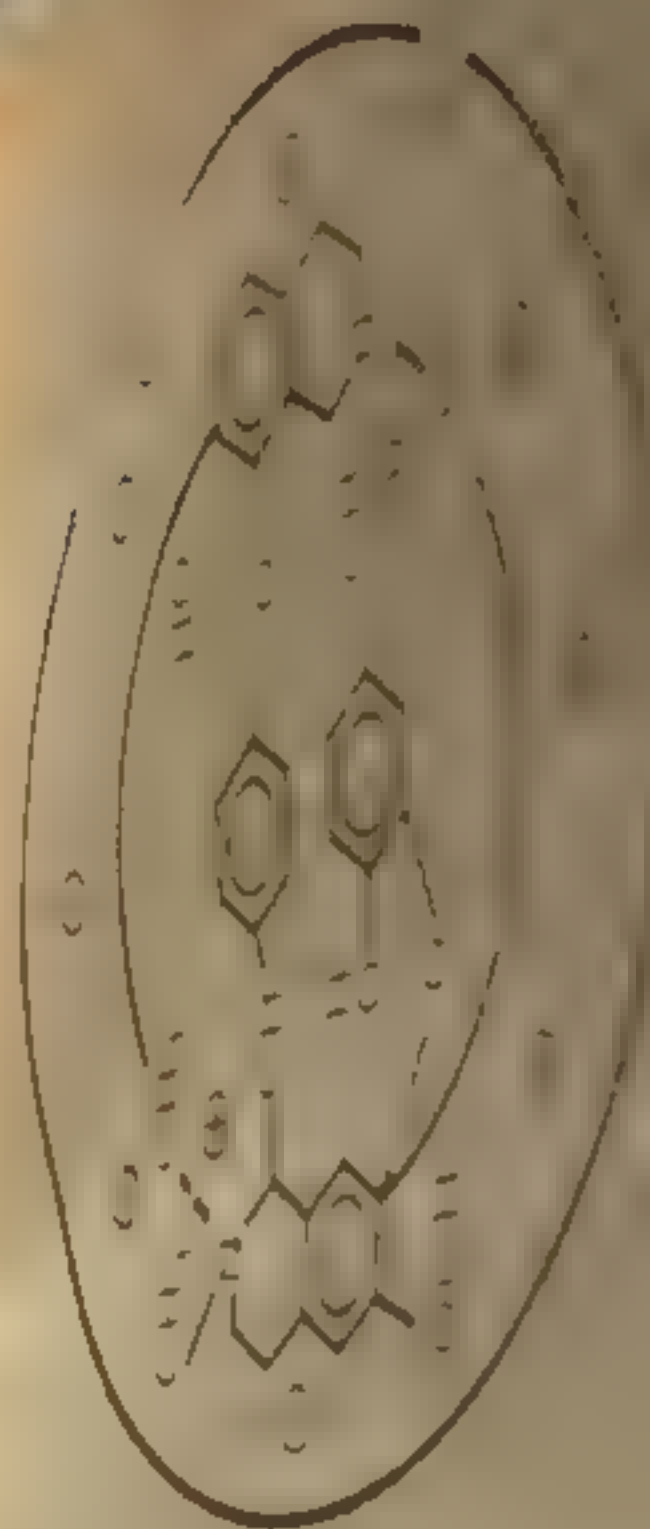


Рис. 4 Н

Ю. С. Бородкин, 1979
1973). Причем в сеч
для местом возн
Н-холинорецепт
а локальных де
результатом раб
ают, что н-ко
расположен на
алью отан н-ко
связи мембран
А детализация
и Н-холинорецепт
инв-х конформаци
2 Зака, 1969

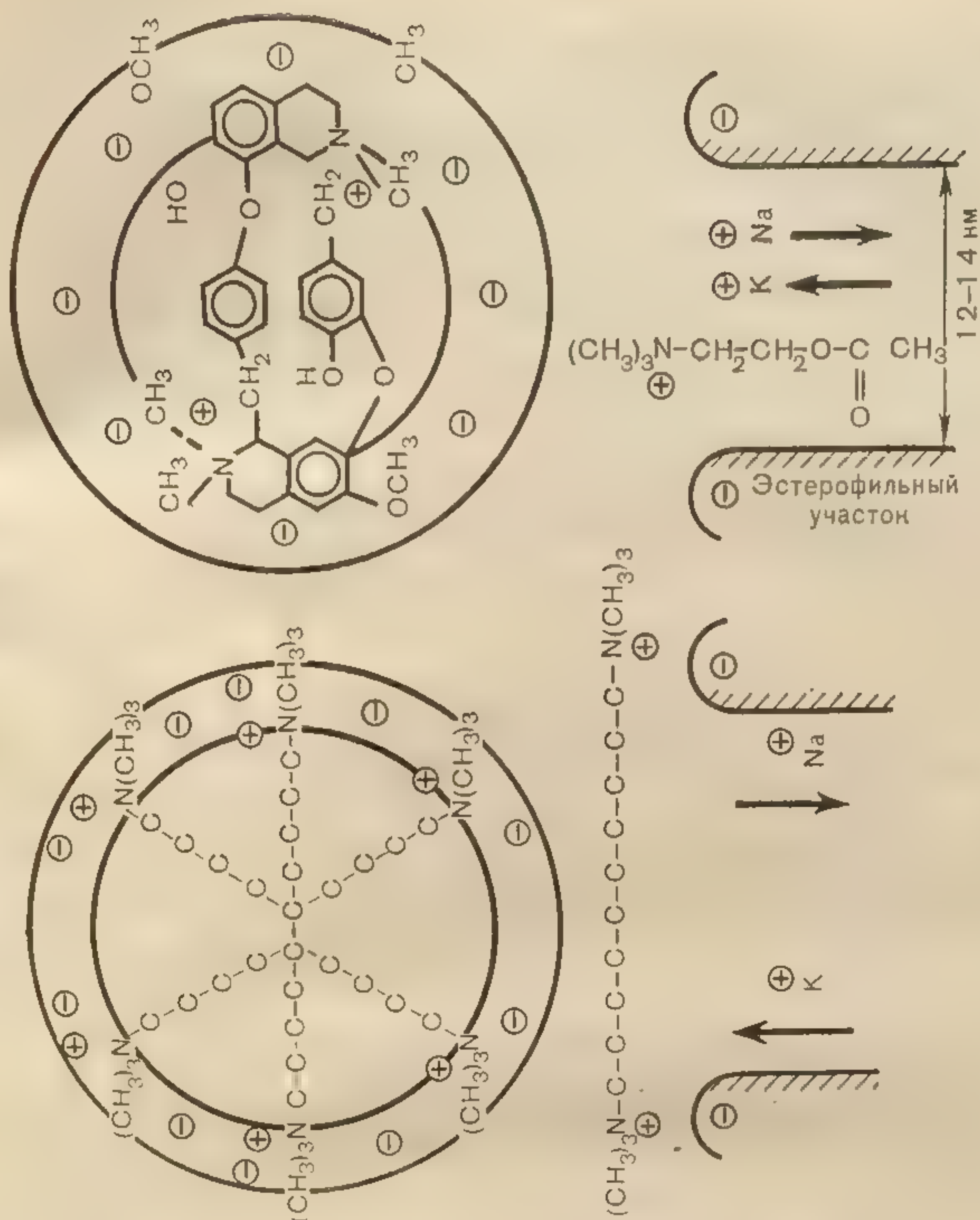


Рис. 4. Н-холинорецептор. (по Waser, 1966).

(Ю. С. Бородкин, 1970; Ю. С. Бородкин, Н. А. Лосев, 1973). Причем в самом морском коньке непосредственным местом возникновения этих потенциалов, являлись Н-холинорецепторы, расположенные только в области апикальных дендритов. Это положение подкрепляется и результатом работы Frazier с соавт. (1973), которые считают, что никотиновые рецепторы аксональных мембран, располагающихся на внутренней поверхности, функционально отличны от Н-холинорецепторов постсинаптических мембран.

Ацетилхолин, действующий в области различных М- и Н-холинорецепторов, имеет, вероятно, несколько устойчивых конформаций (Н. В. Хромов-Борисов, 1976), чем,

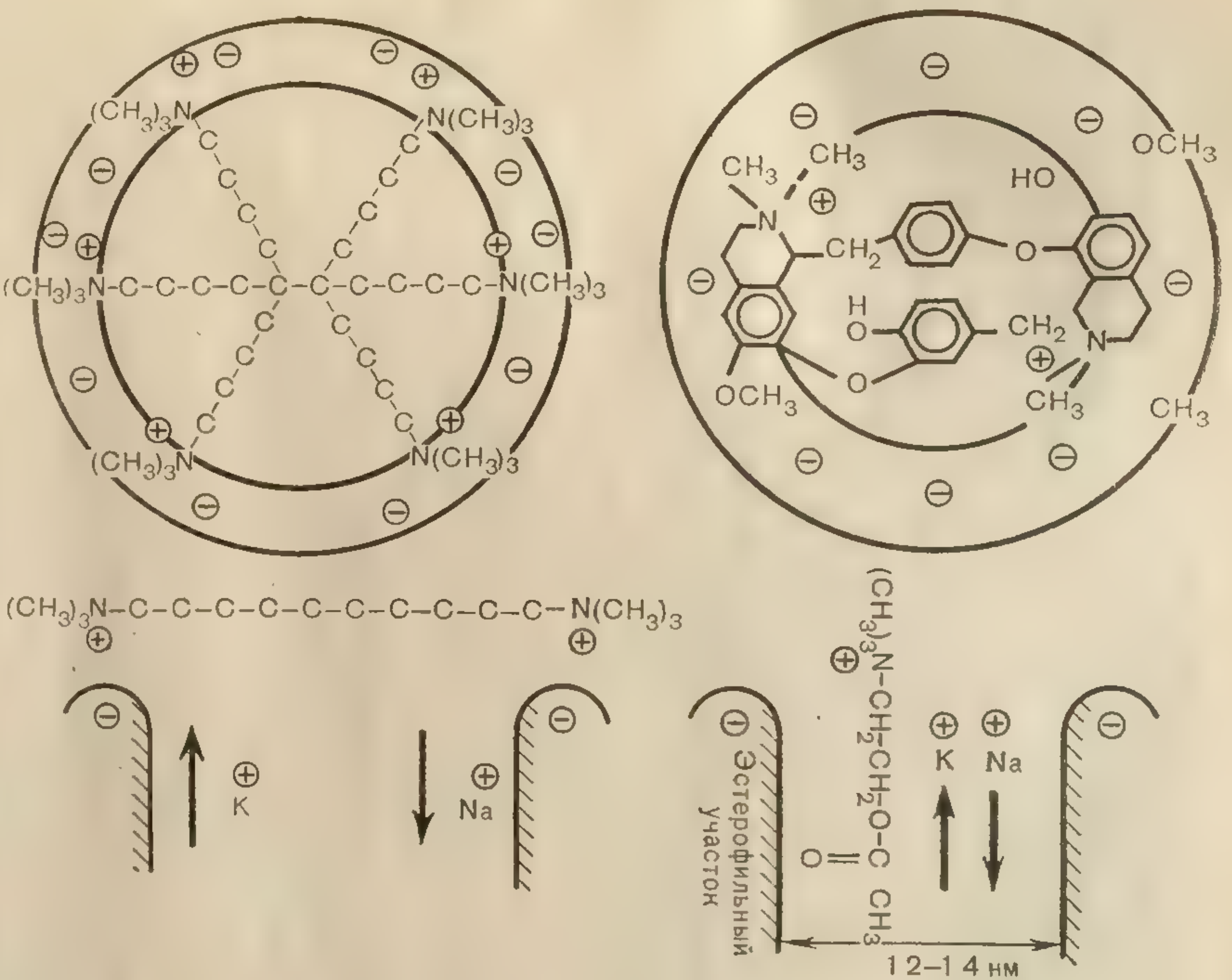


Рис. 4. Н-холинорецептор. (по Waser, 1966).

(Ю. С. Бородкин, 1970; Ю. С. Бородкин, Н. А. Мосев, 1973). Причем в самом морском коньке непосредственным местом возникновения этих потенциалов являлись Н-холинорецепторы, расположенные только в области апикальных дендритов. Это положение подкрепляется и результатами работы Fitzgier с соавт. (1973), которые считают, что никотиновые рецепторы аксональных мембран, располагающихся на внутренней поверхности, функционально отличны от Н-холинорецепторов постсинаптических мембран.

Ацетилхолин, действующий в области различных М- и Н-холинорецепторов, имеет, вероятно, несколько устойчивых конформаций (Н. В. Хромов-Борисов, 1976), чем,

по-видимому, и объясняется его полифункциональность. Например, с М-холинорецептором ацетилхолин взаимодействует в трансондной конформации, обладающей скошенным расположением фрагментов $N-C-C-O$ с S-конфигурацией его углеродного атома, расположенного в β -положении от положительно заряженного азота. Никотиноподобное действие ацетилхолина связано уже с другой конформационной формой. В отличие от первой она не скошена по фрагменту $N-C-C-O$, но имеет антипланарное расположение (С. Н. Голиков и др., 1973). Таким образом, молекула ацетилхолина, находясь в различных конформациях, взаимодействует с М- и Н-холинорецепторами своими различными сторонами — «метильной» при мускариновом типе действия и «карбоксильной» при никотиноподобном эффекте.

Помимо стерического фактора, в реакционной способности как ацетилхолина, так и других медиаторов, а также физиологически активных веществ вообще большое значение имеют также электронная плотность, способность поляризации молекулы и другие свойства. С этой точки зрения взаимодействие молекулы ацетилхолина с М-холинорецептором осуществляется за счет положительно заряженного азота в метилкислотной его части, а взаимодействие с Н-холинорецептором — за счет положительно заряженного азота и карбонильной группы. Иначе, молекула ацетилхолина имеет четыре пары незамещенных электронов у двух атомов кислорода: две — у карбонильного и две — у эфирного. Незамещенными электронами у карбонильного кислорода ацетилхолин связывается с Н-холинорецептором, а незамещенными электронами у эфирного кислорода — с М-холинорецептором. Помимо этого, ацетилхолин взаимодействует с анионным и гидрофобными участками рецептора, вызывая их конформационные изменения и сокращая таким образом расстояние между этими двумя активными участками (Karlin, 1972). Кроме того, ацетилхолин в зоне рецептора вызывает ряд последовательных ферментативных реакций, которые ведут к изменению проницаемости мембран для Na^+ и K^+ (Durell et al., 1969; Garland et al., 1970). Для объяснения ионной проницаемости в синаптических мембранах под действием ацетилхолина недостаточно представлений только о конформационных изменениях. Процесс обязательно должен быть обусловлен гидролизом ковалентных связей, связанным с действием

L- α -фосфатидат-фосфогидролазы. Исходя из этого, De Robertis (1971), Weinstein с соавт. (1973) и др. полагают, что в районе синапса ацетилхолин действует на совершенно различных уровнях. Во-первых, он оказывает прямое влияние на белковую часть рецептора с последующими его специфическими конформационными изменениями и ионными перемещениями. Во-вторых, ацетилхолин влияет на активность липопротенидов мембран. Более вероятно, что существует ферментативный контроль над конформационным состоянием макромолекул белка рецептора постсинаптической мембраны. В целом, по мнению указанных авторов, взаимодействие агониста или антагониста с рецептором есть результат перемещений на молекулярном уровне внутри комплекса вещество — рецептор с последующим изменением конформации этого комплекса.

Заканчивая этот раздел, мы считаем необходимым еще раз подчеркнуть, что, по-видимому, молекула физиологически активного вещества взаимодействует вначале с ограниченной частью белка макромолекулы рецептора, с активными центрами его. Физиологически активные вещества обладают определенным расположением функциональных групп и других элементов в пространстве, обеспечивающим конфигурацию в виде трехмерного силового поля. Аналогичное явление наблюдается и в активных центрах рецептора. Следовательно, для взаимодействия физиологически активного вещества с рецептором требуется определенное химическое строение как того, так и другого, т. е. необходима взаимная комплементарность. Через кооперативный эффект конформационные изменения распространяются по мембранам в различных направлениях нейрона, в том числе и в область мембранного комплекса шипикового аппарата, которому придается большое значение в процессах обучения и памяти. Поскольку действие медиаторов и большинства других соединений обратимо, то комплекс вещество — рецептор распадается. Если их эффект кратковремен, то распространение конформационных изменений, вероятно, незначительно и, следовательно, хранение информации (если это рассматривать с точки зрения процессов обучения и памяти) непродолжительно. Поэтому необходимы какие-то дополнительные соединения, которые фиксировали бы конформационные изменения макромолекул белка в определенном положении, что чрезвычайно необхо-

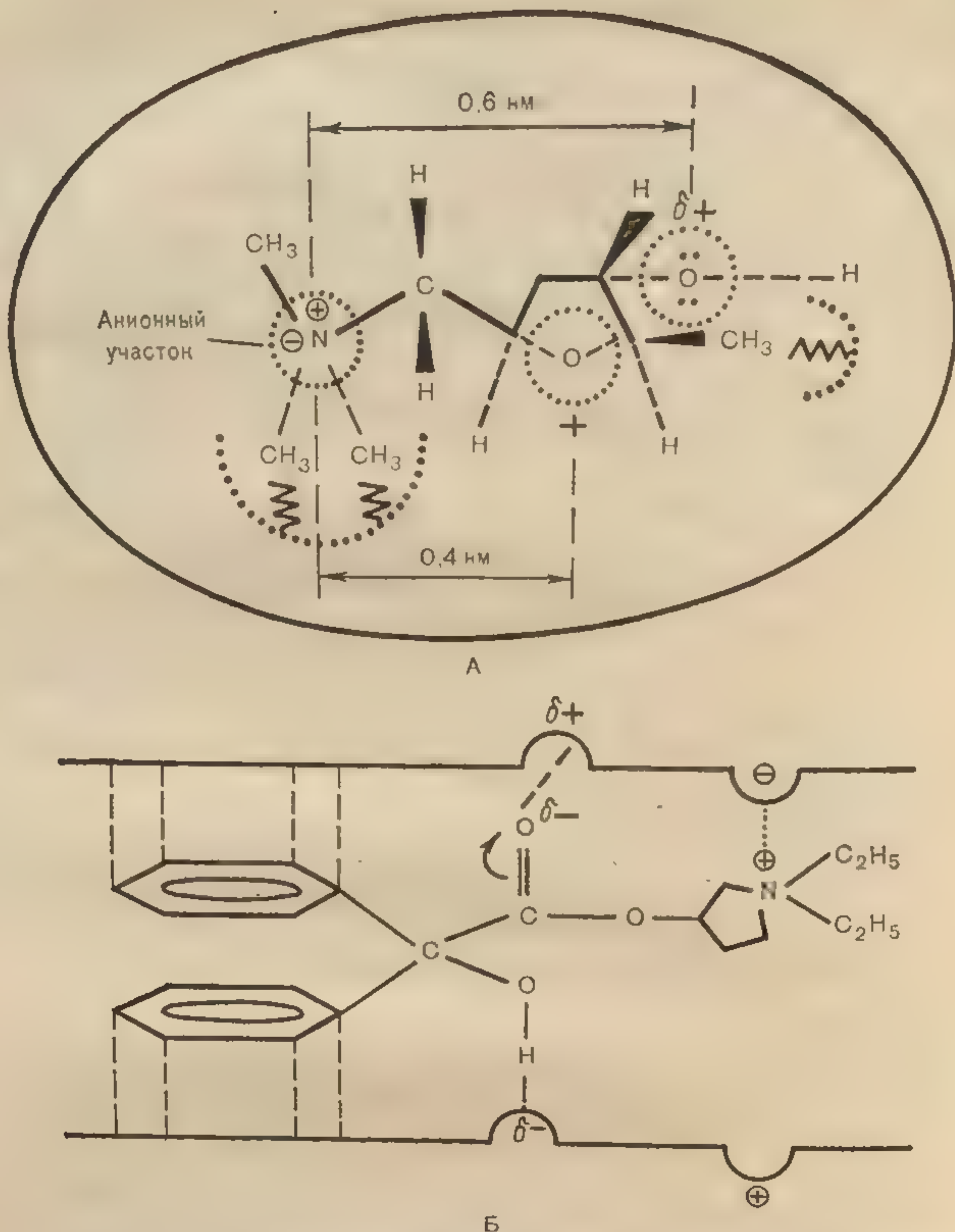


Рис. 5. Схема взаимодействия холиномиметического и холинолитического веществ с М-холинорецептором:
А — взаимодействие с гипотетическим рецептором мускарина; Б — взаимодействие с этим рецептором бензилония (по Karolkovas, 1970).

димо для длительного хранения энграмм. Наряду с этим большое значение во взаимодействии вещества и рецептора имеет также соответствующее распределение электронной плотности, т. е. определенная величина напряжения электрического поля. По данным некоторых авторов (Adey, 1970), оно также принимает участие в контроле над конформационными изменениями.

Обычно на первом этапе взаимодействие агониста с рецептором (рис. 5, А), которое, как отмечалось выше, происходит в районе активных центров последнего, начинается с распределения электронной плотности. Затем изменения, вызываемые данным эффектом, неизбежно распространяются на всю макромолекулу рецептора, обуславливая перестройку внутримолекулярных связей, сопровождающихся изменением пространственного положения макромолекул белков.

Антагонисты (блокаторы) соединяются с активным центром рецептора значительно прочнее, чем агонисты, что является результатом их большой относительной молекулярной массы и наличия дополнительных функциональных групп (рис. 5, Б). Однако конформация макромолекул белков рецептора в этих случаях не претерпевает существенных изменений (С. Н. Голиков и др., 1973).

По мнению С. В. Аничкова (1974, 1975), молекулы холинолитиков посредством ван-дер-ваальсовых сил вступают во взаимодействие с рецептором, но не вызывают при этом его деформации и тем самым препятствуют реполяризации. Таким образом, они как бы оккупируют рецептор без возбуждательного процесса, создавая нечувствительность к самому медиатору и его агонистам.

В заключение необходимо отметить, что, согласно данным Waser с соавт. (1972), оккупация половины холинорецепторов не нарушает функции синапса. Передача возбуждения нарушается только при занятии $2/3$ площади рецепторов и полностью подавляется при условии максимального насыщения рецепторов соответствующим блокатором.

Наши знания о строении адрено- и серотонинорецепторов несовершенны, как и о строении холинорецептора. Поэтому мы не будем подробно останавливаться на их предполагаемой структуре.

Роль синапсов головного мозга в процессах краткосрочной памяти

Синапсам, как распределителям информации и как месту приложения избирательно действующих нейротропных средств, отводится большая роль в функции памяти, в том числе и кратковременной. Фармакологический анализ показал (Mark, 1974), что для данного вида

памяти характерно наличие общих механизмов хранения, независимо от вида обучения, мотивации или считывания долговременной памяти. Эти механизмы обеспечиваются нормальным функционированием транспорта Na^+ и K^+ через клеточные мембраны. Клеточный механизм формирования краткосрочной памяти, согласно предположению этого автора, заключается в кодировании импульсной активности сенсорных сигналов. Последнее является как бы триггером, обеспечивающим направленный синтез белка, необходимого уже для долговременного хранения энграмм. Таким образом, синапсам отводится особая роль в механизмах кодирования информации на уровне ЦНС, ее фиксации и хранения. Однако при этом нужно иметь в виду, что «память» и «информация» — понятия взаимосвязанные, но не идентичные. Ни проводящие пути, ни сам мозг не взаимодействуют с реальными объектами, а оперируют сигналами или символами. Последние кодируются на входах экстеро- или интерорецепторов с дальнейшим поступлением их в ЦНС. Хотя участие ДНК и РНК в процессах кодирования генетической информации в настоящее время признано всеми, однако применение этой концепции к теории индивидуальной памяти не является столь успешным, ибо до сих пор неизвестно, какие конкретно аспекты нервной деятельности отражают передачу информации, а какие представляют собой спонтанный (фоновый) шум.

Среди многих изученных параметров биоэлектрической активности имеется лишь один, который может выполнять функцию кода на нейрональном уровне, а именно частотно-временная характеристика импульсного разряда. Можно предположить, что импульсы по мере поступления сигналов группируются, изменяются по своим параметрам, в результате чего создаются паттерны большей сложности, отражающие уже все стороны информационного процесса. Так, согласно данным П. В. Бундзена с соавт. (1974), паттерны мультиклеточной активности представляют собой пространственно-временные функциональные энграммы в пределах ансамблей нейронных популяций. Причем кодированию подвергается не абсолютное значение сигналов, а изменения во времени частотных и амплитудных характеристик, в частности вербальных раздражителей. Необходимо отметить, что в процессе эволюции используется новый способ представления информации, а именно позиционное кодирование,

которое, по мнению А. Б. Когана и О. Г. Чораяна (1972), лежит в основе физиологических механизмов высших форм аналитико-синтетической деятельности мозга. Здесь необходимо подчеркнуть, что по способам обработки информации, в частности на входах зрительной системы, полушария головного мозга довольно резко отличаются друг от друга (Zangwill, 1972). Согласно результатам этого автора, главной чертой процессов переработки информации, происходящих в правом полушарии, является получение общего представления об изображении и прямое сличение его с эталонами в памяти, тогда как левое полушарие в основном занимается последовательным анализом отличительных признаков этого изображения.

Поиски других способов кодирования информации, в частности среди различных показателей волновых колебаний биоэлектрической активности мозга, которое можно было бы связать с обучением или памятью, пока не дали четких результатов (Ungar, 1970). Следовательно, только «импульсный» код, генерируемый на уровне рецепторного входа с дальнейшей расшифровкой его на нейрональном уровне ЦНС, является общепризнанным.

Как известно, передача информации осуществляется по афферентным волокнам, которые затем интенсивно ветвятся. Окончания аксона, по мнению Eagles с соавт. (1974), могут рассматриваться как участки распределения и кодирования информации. Как полагают данные авторы, это позволяет, не нарушая непрерывности передачи информации в центр, параллельно собрать в одну точку информацию с окружающей площади в несколько квадратных сантиметров, закодировать ее и, таким образом, избежать нелинейности в режиме преобразования при больших нагрузках на рецептор.

Однако импульсный код можно рассматривать, вероятно, как одну из частей более сложного процесса шифровки информации. В частности, на промежуточных станциях он сочетается с так называемым химическим кодом. Последний, по-видимому, также состоит из многочисленных элементов. Например, на нейрональном уровне механизм возбуждения включает процесс движения ионов. Причем в этом процессе главную роль играют Ca^{2+} (П. Г. Костюк, 1972; Eccles, 1964; Adey, 1969). Поскольку классические феномены трансмембранного перехода K^{+} и Na^{+} являются вторичными по отношению к процессам,

в которых участвуют Ca^{2+} , конкурентно связываемые перинеуронально расположенными макромолекулами гликопротеидов и гликозаминогликанов, несущими многочисленные отрицательные заряды и обладающими способностью связывать воду и ионы (особенно Ca^{2+}). Такое избирательное связывание как раз и модулирует процесс перехода через мембрану K^+ и Na^+ . Все это сопровождается соответствующими биохимическими изменениями различных компонентов мембран и изменением конформационных свойств их макромолекул, что играет существенную роль в процессах памяти и обучения. Согласно гипотезе Эйди (1970), под влиянием изменений электрических полей в районе синапса белковые молекулы, входящие в состав мембран, подвергаются конформационным изменениям. Далее, по аналогии с процессом образования антител, автор допускает, что синтез новых белков с приобретенными конформационными свойствами осуществляется за счет функционирования рибосом, прилегающих к внутренней поверхности мембраны. Таким образом, пластичность нервной ткани, лежащая в основе обучения, связана прежде всего с конформационными изменениями мембранных белков. Следовательно, ионы, частично участвующие в конформационных изменениях белковых макромолекул мембран нейрона, имеют существенное значение в механизмах кодирования информации и являются важнейшей частью так называемого химического кода. Последний немыслим вне принципа химической медиации синаптической передачи нервного импульса на уровне ЦНС. Выявление химической природы передачи импульса на уровне синапса является чрезвычайно большим достижением в этой области человеческих знаний. Однако функции синапса более сложны, чем это обычно принято считать, и, вероятно, включают в себя и другие, еще неизвестные нам процессы. Скорее всего единственным назначением медиатора в процессе обучения, как предполагает Ungar (1970), и мы полностью присоединяемся к нему (Ю. С. Бородкин, В. М. Смирнов, 1974), является химическое кодирование определенных путей, особенно в вегетативной нервной системе. Уже простой код, основанный на определенном химическом передатчике, также может направлять поток импульсов по определенным каналам связи. Однако сомнительно, чтобы такая простая система могла быть адекватной для более высоких уровней интеграции. Поэтому, на наш

взгляд, здесь необходимо несколько более подробно остановиться на вопросах нейрофизиологии синапса, тем более, что нейрофармакология практически все время сталкивается с проблемой синаптической передачи нервного импульса. В настоящее время совершенно убедительно доказано, что основным местом действия нейротропных средств в ЦНС является область синапса (С. В. Аничков, 1946, 1974; В. В. Закусов, 1973; Haas et al., 1973).

Наличие обширного синаптического поля в ЦНС в настоящее время привлекает к себе пристальное внимание исследователей, работающих по проблеме памяти. Действительно, область синапса с ее сложнейшими биохимическими процессами, вероятно, обладает большими возможностями в обеспечении процессов памяти. В частности, согласно данным ряда авторов (Schnable, 1972; Fillenz, 1972; Doty, 1975, и др.), синапсам нейронов головного мозга придается огромное значение в механизмах как кратковременной, так и долговременной памяти. Исходя из предположения, что в основе механизма долговременной памяти лежат длительные изменения в биохимических механизмах синаптической передачи (Kapdes et al., 1968), и на основании «квантовой» гипотезы выделения медиатора Taylor (1972) математически обосновал чрезвычайно большие возможности синапса в осуществлении этой функции ЦНС. В связи с этим автор предложил математическую модель так называемой синаптической памяти.

Эта модель постулирует зависимость между пре- и постсинаптическими процессами (количеством квантов высвобождаемого медиатора, частотой прохождения квантов в отсутствие импульса через синаптическую цель, числом квантов, необходимых для возбуждения постсинаптической мембраны) и особенностями индивидуального опыта и его хранения. Крайне незначительные изменения этих процессов отражаются на функции всего синапса, а следовательно, и на активности нейрона в целом. Если учесть, что способностью к запоминанию обладают все нейроны ЦНС, то нет необходимости, как справедливо подчеркивал Taylor, локализовать функцию запоминания в каком-либо определенном образовании головного мозга. Вместе с тем эта функция столь локальна, что повреждение определенных зон мозга значительно изменяет состояние памяти.

Taylor учитывал также поведение «шумящих» нейронных цепей, создающих фоновую активность и имеющих огромное значение в деятельности головного мозга в целом. Он вывел уравнение, описывающее вероятность разряда каждого нейрона в N-векторной цепи «шумящих» нейронов в зависимости от вероятности разряда в предыдущие моменты. Таким образом, безусловной заслугой Taylor можно считать признание ведущей роли синаптической активности в механизмах краткосрочной памяти.

Краткие данные по фармакологии синапсов головного мозга

Как было показано выше, передача нервного импульса на уровне синапса по современным представлениям, включает химические процессы. Последние представляют собой цепь соответствующих биохимических превращений. Поэтому синаптотропные вещества могут оказывать эффект на различных этапах данного процесса. Так, одни из них вмешиваются в синтез и накопление медиаторов в пресинаптическом депо (пузырьки и зерна), другие вызывают их истощение. Например, метилдофа, α -метилтирозин и D-метилдиоксифенилаланин нарушают синтез норадреналина через конкуренцию с его исходными продуктами — тирозином и диоксифенилаланином, что ведет к уменьшению его запасов в пресинаптических депо. Резерпин, наоборот, способствует выходу норадреналина из пузырьков и зерен в аксоплазму, где он инактивируется моноаминоксидазой. Этот фермент в свою очередь ингибируется целой группой психоактивных веществ, названных условно анти-МАО. Поэтому вещества, способные связывать и разрушать ферменты, инактивирующие медиаторы, выделены в особый класс. Последний этап — это непосредственное воздействие на рецептор, с которым взаимодействует тот или иной медиатор. Таким образом, все вещества, способные влиять на синаптическую передачу, могут быть разделены на 3 группы (С. В. Аничков, 1974): 1) препараты, влияющие на пресинаптические образования; 2) препараты, действующие на ферменты, разрушающие медиатор; 3) препараты, действующие на постсинаптические структуры.

Однако следует отметить, что одно и то же вещество, влияя на один из этих этапов, может оказывать косвенный или прямой эффект и на другой. В частности, анти-

холинэстеразные соединения, помимо разрушения этого фермента, проявляют непосредственное возбуждающее действие и на холинорецептор. С другой стороны, некоторые постсинаптические холиномиметические и холинолитические вещества, наоборот, обладают антихолинэстеразным эффектом. Помимо синаптотропных веществ, изменять синаптическую активность могут и вещества, вмешивающиеся в обменные процессы непосредственно на уровне сомы нейрона.

В наших исследованиях применялись вещества, оказывающие воздействие на ЦНС через различные биохимические механизмы синаптического аппарата и сомы нейрона, но в основном на уровне рецептора постсинаптической мембраны. К таким соединениям относятся 4 группы веществ, перечисленных ниже:

1) соединения, действующие в области холинергических биохимических систем: антихолинэстеразное вещество галантамин; М-холиномиметическое вещество пилокарпин; Н-холиномиметическое вещество никотин; М-холиноблокаторы метамизил и атропин; Н-холинолитическое вещество β -этилдифацил (ИЭМ-506); 2) вещества, действующие на адренергические синапсы; это не прямые адреномиметические вещества фенамин, фенатин и кокаин; все они высвобождают норадреналин из пресинаптических окончаний и препятствуют обратному захвату его гранулами. 3,4-Дигидроксифенилаланин (ДОФА) — предшественник катехоламинов; тетурам (дисульфiram) — ингибитор дофамин- β -гидроксилазы, участвующей в биосинтезе норадреналина из дофамина; аминазин — α -адреноблокатор, обладающий также холинонегативными свойствами; кроме того, аминазин блокирует рецепторы дофамина и устраняет эффекты серотонина в ЦНС; фентоламин — α -адреноблокатор; анаприлин (пропранолол) — β -адреноблокатор и резерпин, опустошающий депо моноаминов;

3) препараты, влияющие на серотонинергические процессы: 5-окситриптофан (5-ОТФ) — предшественник серотонина; метизергид — антагонист серотонина D-типа;

4) стимуляторы ЦНС: кофеин, стрихнин, этимизол и этиразол.

Из всех перечисленных выше препаратов последней группы мы хотели бы обратить особое внимание на этимизол и этипирол.

Этимизол [4,5-бис-(метиламид)-1-этиламидазол дикарбоновой кислоты] был синтезирован в лаборатории органического синтеза лекарственных веществ отдела фармакологии НИИЭМ АМН СССР. Синтез произведен на основе кофеина путем разрыва пиримидинового кольца с одновременным взаимным перемещением групп —СО и N—CH₃. Близость к пуриновым производным, способность изменять энергетический баланс клетки (Э. А. Мигас, В. В. Бульон, 1974; С. И. Богословская, 1974) и чрезвычайная широта фармакологической активности (Ю. С. Бородин, 1966, 1976) дают этому препарату большой простор для участия в процессах обучения и консолидации памяти практически на любом этапе формирования следа. Согласно данным А. И. Вислобокова и Р. С. Мнухиной (1975), этимизол уменьшает проницаемость мембраны для Na⁺ и Ca²⁺, значительно удлиняя период гиперполяризации.

Помимо изложенного выше, необходимо отметить, что этимизол способствует значительной иррадиации разрядов последствия из зоны стимуляции в другие образования головного мозга, что указывает на повышение лабильности синапсов. При этом циркуляция разрядов последствия бывает более длительной, чем в контрольных экспериментах.

Этиразол [4,5-бис-(метиламид)-1-этилпиразол дикарбоновой кислоты] по своему химическому строению отличается от этимизола тем, что у последнего имидазольное кольцо заменено на пиразольное. В отличие от этимизола этиразол обладает более слабым действием на структуры продолговатого и среднего мозга, но оказывает аналогичный эффект на образования промежуточного и переднего мозга.

Все перечисленные выше соединения были использованы нами для нейрофармакологического анализа процессов обучения и кратковременной памяти. Функцию краткосрочной памяти определяли в основном по тесту отсроченных реакций, которые являются специфическими и хорошо известными приемами ее изучения и представляют собой простую модель для исследования планируемого поведения человека и животных.

Нейрофармакологический анализ стал одним из основных методов изучения сложных форм поведения и памяти. В наши дни изучать эти функции ЦНС без направленного воздействия на обменные процессы практически

не представляется возможным. Такое целенаправленное воздействие возможно только посредством фармакологических средств, избирательно вмешивающихся в тот или иной биохимический процесс, особенно на уровне синапса или нейрона. Этот подход при изучении функции памяти, согласно данным большинства исследователей, показал, что определяющими как в улучшении, так и в нарушении этой функции являются сдвиги в синтезе ферментов системы ацетилхолина — ацетилхолинэстеразы и белков синаптических мембран, которые обуславливают проводимость импульсов в области холинорецепторов. Поэтому фармакологическое воздействие на эту систему является наиболее эффективным способом управления процессами памяти. В основном эта функция, как показали многие авторы (Р. Ю. Ильюченко, 1972, 1974; В. А. Крауз, 1974, 1975; Klingberd, 1973; Ksir, 1974), улучшается при оптимальном повышении уровня ацетилхолина и ухудшается при применении холиноблокирующих средств.

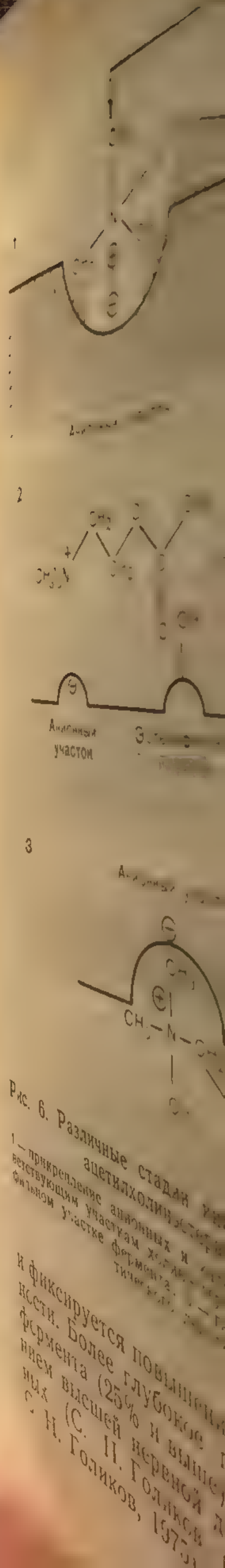
ГЛАВА 3

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КРАТКОСРОЧНОЙ ПАМЯТИ

Эффекты холинергических средств

В связи с тем что ацетилхолин, как четвертичное соединение аммония, плохо проникает через гемато-энцефалический барьер при системных путях введения, его эффекты на процессы обучения и памяти изучаются главным образом с помощью антихолинэстеразных веществ. Последние, как известно, угнетают ацетилхолинэстеразу и, таким образом, способствуют стабилизации уровня эндогенного ацетилхолина. Необходимо отметить, что ацетилхолинэстераза является быстродействующим ферментом, время кругооборота которого составляет 30—40 с (Koelle, 1972). Она разрушает ацетилхолин за доли миллисекунды (рис. 6). Все антихолинэстеразные препараты содержат в своей структуре третичный азот, что обуславливает их хорошую проницаемость через гемато-энцефалический барьер. Последнему в настоящее время придается также большое значение в процессах формирования и фиксации временных связей (М. М. Громаковская, 1974).

Проникая через данный барьер и разрушая ацетилхолинэстеразу, препараты этой группы вызывают изменения в высшей нервной деятельности. Так, в малых дозах они улучшают условнорефлекторную деятельность, в больших — нарушают ее (М. Я. Михельсон, и др., 1957; Deutsch et al., 1969; Medek et al., 1970; Izquierdo et al., 1973). Это объясняется тем, что облегчение синаптической проводимости происходит только при увеличении ацетилхолина до оптимального уровня. Превышение этого уровня приводит к блокаде синаптической передачи нервного импульса. Обычно оптимальная концентрация ацетилхолина наблюдается при угнетении активности ацетилхолинэстеразы на 13—16%. В этот момент как раз



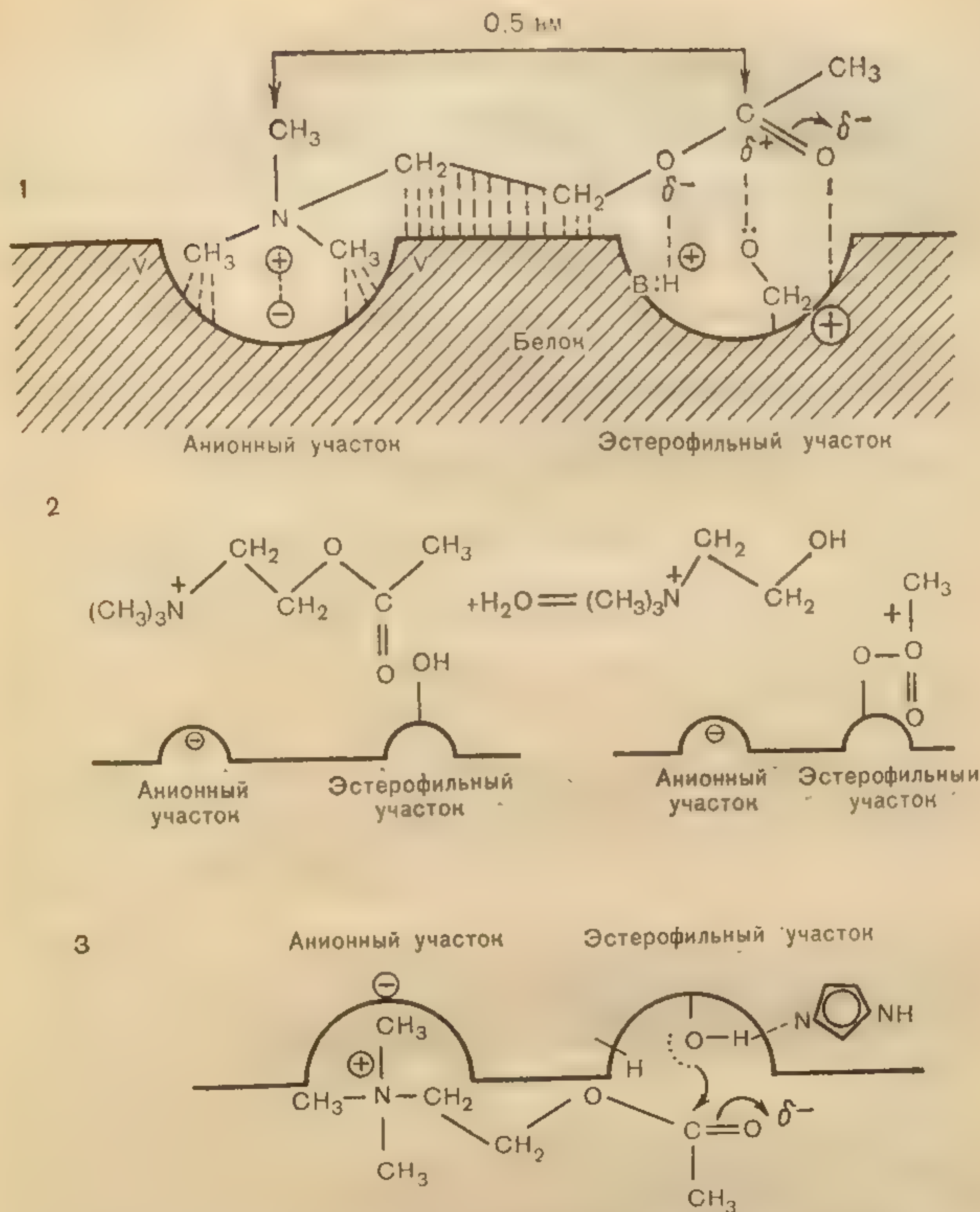


Рис. 6. Различные стадии инактивации ацетилхолина посредством ацетилхолинэстеразы (по Karolkovas, 1970).

1 — прикрепление анионных и катионных группировок ацетилхолина к соответствующим участкам холинэстеразы; 2 — гидролиз ацетилхолина на эстерофильном участке фермента; 3 — гидролиз ацетилхолина посредством каталитического действия ацетилхолинэстеразы.

и фиксируется повышение условнорефлекторной деятельности. Более глубокое подавление активности данного фермента (25% и выше) сопровождается резким угнетением высшей нервной деятельности подопытных животных (С. Н. Голиков и др., 1968; А. Т. Селиванова, С. Н. Голиков, 1975). Интересно отметить, что пуромин

цин и циклогексимид — блокаторы синтеза белка ингибируют также синтез ферментного белка — ацетилхолинэстеразы (Zech, 1975). Следовательно, облегчение циркуляции возбуждения в функциональных нервных кругах и посттетанической потенциации, на которых основаны современные представления о механизмах краткосрочной памяти, может быть достигнуто при минимальном угнетении ацетилхолинэстеразы, обуславливающим оптимальное повышение уровня эндогенного ацетилхолина. Дальнейшая консолидация процессов обучения и памяти в этом случае может определяться другими ферментными системами, участвующими в обмене ацетилхолина, и белками рецепторов постсинаптических мембран (Р. Ю. Ильюченко, 1972). Параллельно с улучшением процессов обучения и памяти антихолинэстеразные вещества в оптимальных дозах оказывают стимулирующее влияние на процессы регистрации, консолидации и, возможно, на воспроизведение энграмм (Deutsch, 1971). Поэтому, согласно концепции этого автора, в процессах обучения и памяти наиболее важную роль играют холинергические синапсы. Причем, по мнению Deutsch, с фармакологической точки зрения физиологические субстраты, обуславливающие как улучшение, так и торможение памяти, сходны. Действительно, холинопотенцирующие средства оказывают свое действие не только путем стабилизации ацетилхолина, но и за счет повышения к нему чувствительности холинорецепторов. Следовательно, сенсibilизация холинорецепторов — независимый от угнетения холинэстеразы вариант фармакологического действия (В. Б. Прозоровский, Н. В. Саватеев, 1976). В то же время имеются данные, которые в определенной степени противоречат концепции Deutsch о превалирующем значении холинорецепторов в процессах обучения и памяти (George et al., 1974). Однако в любом случае не вызывает сомнения факт повышения уровня ацетилхолинэстеразы в процессе обучения, что указывает на значительные изменения в холинергической системе (Г. А. Образцова и др., 1969; Н. Г. Алексидзе и др., 1971). Наибольшее количество ацетилхолина и ферментов, участвующих в его синтезе и инактивации, определяется в этот момент в коре больших полушарий, среднем мозге, подбугорной области, морском коньке, мозжечке и стволе мозга (Ф. П. Ведяев и др., 1970; Но et al., 1971). В свою очередь антихолинэстеразные вещества

ко. 1965).
В последова
различные фракции
функции. Так, обуче
фракции, участвующей в
фракции ацетилхолина
концентрация ацетилхо
уменьшалась, тогда как
го медиатора возрастало
et al., 1972). Вероятно, име
тилхолина и можно
лирующее действие на пр
ацетилхолинэстеразных сред
животных. Имеется
между количеством ацетил
стоянием различных стр
ее может определяться
ацетилхолина на различные
является медиатором не
розных систем.
В 1946 г. С. В. Анн
предположение, что в ЦН
ской, возможно существ
хотиночувствительных
торами и взаимодействиях
Последние или имитиру
агониметические сред
медиатором которых
средства). Количество
чению влияния холин
нервную деятельность
ли, что стимуляция
систем соответствующи
вами (аректолин, пилот
котинум сопровождае
препараты применяются
препаратах они ока
П. П. Денисенко, 197
1975; Nelsen et al.

наиболее выражено подавляют активность ацетилхолинэстеразы в процессе обучения в коре больших полушарий, продолговатом и среднем мозге (Л. Н. Нестеренко, 1965).

В последовательных фазах формирования энграмм различные фракции ацетилхолина выполняют неодинаковые функции. Так, обучение крыс сопровождается значительным уменьшением содержания в морском коньке фракции стабильного и увеличением свободного и лабильного ацетилхолина. По завершении данного процесса концентрация свободного и лабильного ацетилхолина уменьшалась, тогда как содержание фракции стабильного медиатора возрастало (Matthies, 1972; Schwarzenfeld et al., 1972). Вероятно, именно перераспределением ацетилхолина и можно объяснить более выраженное стимулирующее действие на процесс формирования энграмм антихолинэстеразных средств у недостаточно тренированных животных. Имеется также прямая зависимость между количеством ацетилхолина и функциональным состоянием различных структур головного мозга. Последнее может определяться неравноценным влиянием ацетилхолина на различные холинорецепторы, так как он является медиатором не только активирующих, но и тормозных систем.

В 1946 г. С. В. Аничков и М. А. Гребенкина высказали предположение, что в ЦНС, так же как и в периферической, возможно существование М-(мускарино-) и Н-(никотиночувствительных) холинореактивных систем, с которыми и взаимодействуют холинергические средства. Последние или имитируют действие ацетилхолина (холиномиметические средства), или блокируют те синапсы, медиатором которых он является (холинолитические средства). Количество исследований, посвященных изучению влияния холинергических средств на высшую нервную деятельность, огромно. Их результаты показали, что стимуляция центральных М-холинореактивных систем соответствующими холиномиметическими средствами (ареколин, пилокарпин) и Н-холинорецепторов никотином сопровождается облегчением процессов обучения и условнорефлекторной деятельности, если данные препараты применяются в малых дозах. В более высоких концентрациях они оказывают противоположный эффект (П. П. Денисенко, 1965; А. Т. Селиванова, С. Н. Голиков, 1975; Nelsen et al., 1972, и др.). При этом действие холи-

номиметических средств на различные этапы формирования энграмм неравноценно. Например, никотин более выражено влияет на процессы консолидации (Р. Ю. Ильюченко, 1972). Вероятно, поэтому он наиболее легко влияет на скорость образования условных рефлексов у молодых крыс и у животных с плохой способностью к обучению (М. Н. Липючев и др., 1966; Schechter et al., 1975). Причем параллельно с ускорением обучения никотин ухудшает долговременную память (Stripling et al., 1974).

Одновременно с возбуждением Н-холинорецепторов никотин способствует высвобождению в мозге норадреналина (С. С. Крылов, 1972; Prathan et al., 1970; Hall et al., 1972), с которым ряд авторов (Sabello et al., 1972) связывают стимулирующий эффект никотина. Однако в целом содержание как ацетилхолина, так и эндогенных катехоламинов в образованиях мозга под влиянием никотина не изменяется. Скорость их обмена увеличивается в среднем на 77% (Bhagat, 1970; Fulginiti et al., 1971).

Центральные эффекты М-холиномиметических средств (ареколин, пилокарпин) обусловлены в определенной степени как непосредственным возбуждением М-холинорецептора, так и увеличением под их влиянием концентрации ацетилхолина в мозге животных. Например, ареколин повышает концентрацию лабильно связанных фракций этого медиатора в переднем мозге крыс (Schwarzenfeld et al., 1972). Аналогичным действием обладает и пилокарпин, который вызывает более выраженное увеличение концентрации ацетилхолина, чем ареколин (Nauberg et al., 1972). По мнению этих авторов, такое увеличение содержания ацетилхолина связано либо с блокадой центральных холинергических тормозных нейронов, либо с торможением его высвобождения, что в том и другом случае ведет к внутринейрональному накоплению этого амина.

Наиболее плодотворным в изучении роли холинергических механизмов в процессах обучения и памяти оказалось исследование эффектов угнетения холинореактивных систем центральными холинолитическими средствами. В этом отношении большинство авторов приходит к выводу, что блокада центральных М-холинорецепторов оказывает тормозное влияние на различные стороны этих сложных процессов. Так, атропин, скополамин, амизил, метамизил, арпенал и другие препараты данной

группы соединений вызывают у различных животных угнетение условных рефлексов и нарушают дифференцирование раздражителей (С. Н. Голиков и др., 1960, 1964; П. П. Денисенко, 1962, 1965; Glick et al., 1972). При этом центральные М-холинолитические средства оказывают более выраженный тормозной эффект в тех случаях, если они применяются до начала процесса обучения, чем непосредственно после него (Р. И. Кругликов, 1969; Drachman et al., 1974). Однако ухудшение обучения под влиянием центральных холиноблокирующих веществ наблюдается только при малом числе тренировок, а при увеличении их количества угнетающий эффект холинолитических средств заметно ослабевает. Вероятно, определяющим фактором при выработке условной реакции на фоне действия холиноблокаторов, согласно данным Р. Ю. Ильюченка (1972), является исход борьбы за рецептор между этими соединениями и выделяющимся в процессе тренировки эндогенным ацетилхолином. При большом числе тренировок количество накопленного ацетилхолина является вполне достаточным для деблокирования части холинорецепторов, что способствует выработке условнорефлекторной реакции. Таким образом, замедление процесса обучения, так же как и ретроградную амнезию, при действии М-холиноблокирующих веществ можно связать с нарушением начальных этапов консолидации (Ghoneime et al., 1975). Действительно, центральные М-холинолитические средства оказывают неравноценное влияние на различные стадии процесса запоминания. Так, наиболее чувствительными к действию этих препаратов являются непосредственная память и ранние этапы ее консолидации. Долговременная память и поздние стадии консолидации более устойчивы к влиянию холиноблокирующих средств (А. Г. Елисеева, 1970; С. Р. Чаплыгина, 1970). Возможно, что эти соединения действуют в основном на стадии промежуточной памяти, т. е. при переходе информации из кратковременной в долговременную память (Р. И. Кругликов, 1972, 1975).

Как подчеркивалось выше, формирование энграмм в большой степени зависит от уровня эмоционального состояния, особенно в стадии регистрации информации, когда усиливается процесс консолидации. В частности, блокада центральных М-холинорецепторов способствует полному стиранию эмоциональной памяти о страхе (Р. Ю. Ильюченко и др., 1970; Goldberg et al., 1971).

Нарушение процессов обучения и памяти на фоне действия центральных М-холинолитических средств сопровождается снижением содержания ацетилхолина в мозговой ткани за счет его массивного высвобождения из функционально лабильных запасов (С. С. Крылов, 1972; Н. Р. Елаев и др., 1972; Consolo et al., 1972; Bartolini et al., 1973). Однако этот процесс не носит глобального характера. В частности, на фоне действия скополамина наблюдается снижение содержания только лабильно связанных фракций данного амина и то преимущественно в субстрате конечного мозга при одновременном сохранении уровня этого медиатора в тканях ствола мозга (Schwarzenfeld et al., 1972; Hrdina, 1974). Другой препарат данного ряда — амизил — вызывает интенсивное высвобождение ацетилхолина в новой коре. При этом снижается содержание фракций свободного и связанного медиатора при параллельном увеличении активности холин-ацетилтрансферазы (А. Л. Бондман и др., 1972). Наряду с высвобождением ацетилхолина М-холинолитические средства стимулируют также выход из синаптических пузырьков и медиатора норадреналина, снижая, таким образом, содержание его в мозговой ткани (С. С. Крылов, 1972). Наиболее значительное понижение концентрации норадреналина наблюдается в подбугорной области (В. М. Репринцева, 1971). Следовательно, нарушение высшей нервной деятельности на фоне действия центральных М-холинолитических средств обусловлено не только изменением обмена ацетилхолина, но и других медиаторов ЦНС. Совершенно аналогичное влияние центральные М-холиноблокаторы оказывают и на высшую нервную деятельность человека (Н. Н. Трауготт и др., 1968).

Сущность нашего метода исследования влияния нейротропных средств на краткосрочную память заключалась в том, что после выработки у животных ситуационных условных рефлексов по П. С. Купалову (в наших экспериментах у собак) мы изучали их хранение во времени по методу отсроченных реакций (т. е. условнорефлекторную форму памяти).

В условиях наших опытов при исследовании краткосрочной памяти собаки находились на стартовой площадке в закрытой клетке. Через возрастающие промежутки времени после предъявления одного из трех возможных сигналов клетка автоматически открывалась. Если животное правильно выбирало кормушку, оно получало

мясо. Если же выбор был неправильным, пища не подавалась, т. е. для получения пищи собака должна была помнить сигнал, данный заранее.

Кроме этого так называемого непрямого варианта метода отсроченных реакций, который обязательно требует предварительной выработки условных рефлексов, мы использовали также прямой вариант его (И. С. Бериташвили, 1968; Р. И. Кругликов, 1971).

В последнем случае впереди и сбоку клетки, в которой находилась собака, каждый раз в разных ситуациях расставляли 4 ширмы, расстояние между которыми составляло 2—3 м. Затем на расстоянии 1 м от клетки собаке показывали мясо и помещали его за одну из ширм. Из клетки собаку выпускали через возрастающие промежутки времени. Если животное шло к месту пищи прямо, без поисковых движений, реакцию считали правильной.

Основным показателем величины краткосрочной памяти у собак как при прямом, так и при непрямом варианте метода являлось максимальное время отсроченных реакций.

Изучение функционального состояния мозговых образований в условиях нормального исходного запоминания, а также фармакологический анализ системной организации при осуществлении этой функции проводили на обученных ранее животных с хронически имплантированными электродами в различные структуры головного мозга. Более подробно данный метод исследования описан в наших прежних работах (Ю. С. Бородкин, В. А. Крауз, 1972, 1973; В. А. Крауз, 1975). Здесь следует только отметить, что краткосрочная память у собак в большинстве случаев обуславливалась степенью ее тренированности. После 5—10 дней тренировки продолжительность отсроченных реакций в основном стабилизировалась, но колебалась у различных животных в значительных пределах. В связи с этим собак подразделяли обычно на две группы. К первой группе относили собак с низким исходным уровнем запоминания, у которых время отсроченных реакций не превышало 2—3 мин в случае использования непрямого варианта и 5—7 мин при применении прямого варианта метода отсроченных реакций. Ко второй группе — собак с относительно высоким уровнем краткосрочной памяти, у которых максимальное время отсроченных реакций, обусловленное запоминанием звуковых и световых условных раздражителей и места расположения пищи в различных ситуациях экспериментальной обста-

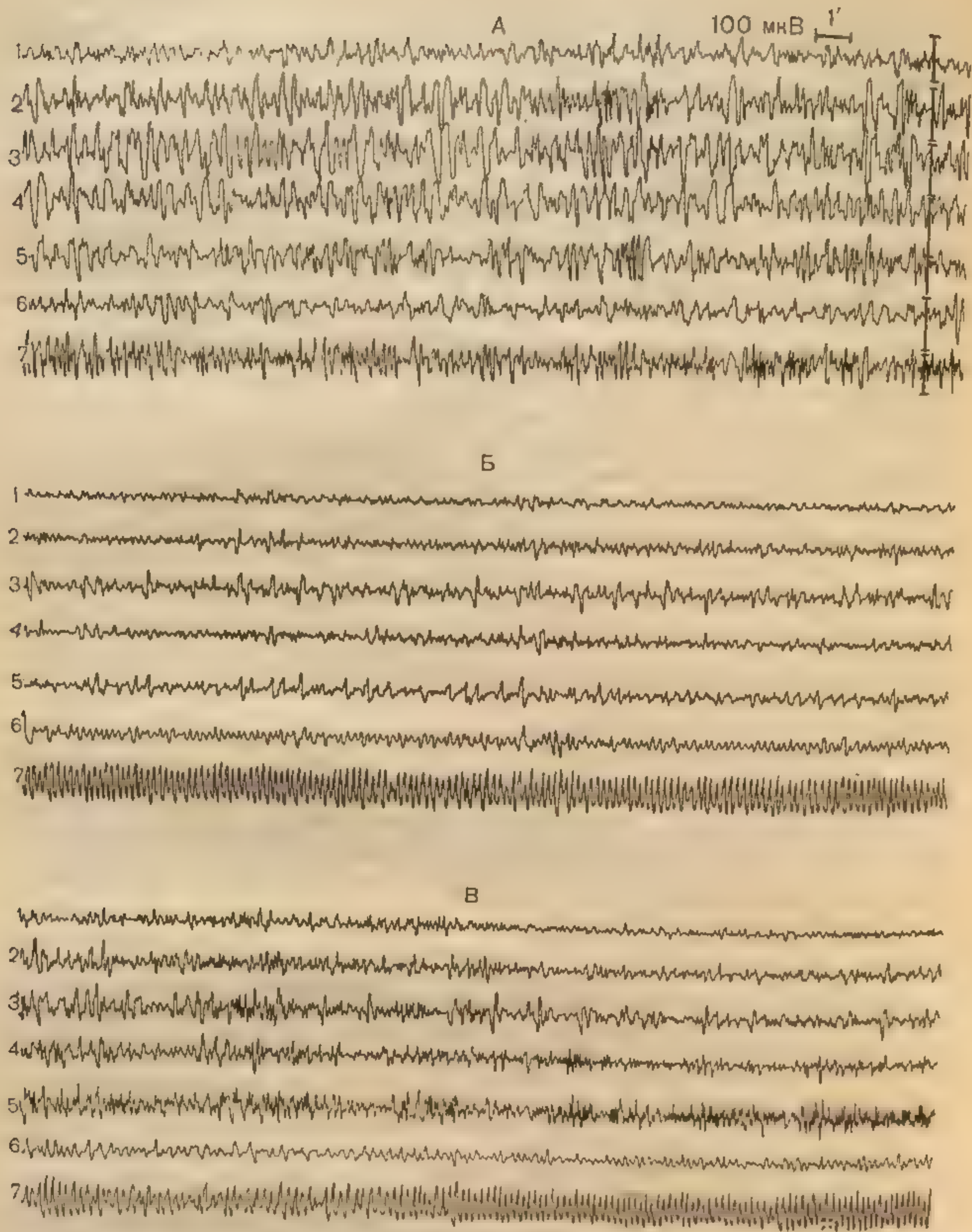


Рис. 7. ЭЭГ, сопровождающие отсроченное запоминание у собаки с высоким (Б) и резко сниженным (В) уровнем пищевой мотивации (А — контроль).

1 — лобная область новой коры; 2 — переднее ядро зрительного бугра; 3 — сосковидные тела; 4 — латеральный отдел подбугорной области; 5 — вентромедальное ядро подбугорной области; 6 — сетчатое образование среднего мозга; 7 — дорсальный участок морского конька.

новки, составляло в среднем 6 и 15 мин. Однако данные показатели, характеризующие краткосрочное запоминание, касались только собак, которые перед опытом в те-

чение 15—17 ч голодали, т. е. эти животные обладали высоким уровнем пищевой мотивации. Если же перед началом эксперимента тем же собакам предоставлялась возможность съесть максимальное количество вареного мяса, время запоминания у них обычно сокращалось в 2—4 раза, а некоторые животные при открывании двери вообще не выходили из клетки. При включении условного раздражителя у голодного животного, находящегося в закрытой клетке, развивалась четкая ориентировочная и эмоционально-двигательная реакция. Последняя длилась обычно 5—40 с, а первая была более продолжительной и соответствовала часто 60—80% максимального времени запоминания. При этом на ЭЭГ регистрировалась реакция активации (рис. 7)¹.

В других экспериментах, особенно у сытых собак, а также у некоторых голодных собак с высоким исходным уровнем запоминания электроэнцефалографическая реакция активации, сопровождающая отсроченные реакции, была кратковременной и соответствовала только первому этапу отсроченного запоминания. На последующих его этапах животные были спокойны и их мозговая биоэлектрическая активность мало отличалась от исходной. Однако при открывании клетки в конце оптимальной задержки у этих собак, так же как и у остальных, в большинстве случаев были правильные реакции. При этом на ЭЭГ вновь регистрировалась реакция активации.

Показателем функционального состояния исследуемых структур головного мозга в наших работах служил уровень их возбудимости, который определялся в каждом конкретном случае по соотношению первичных компонентов соответствующих поведенческих реакций, развивающихся при пороговом раздражении этих структур, и сопровождающих их изменений биоэлектрической активности.

В настоящее время в литературе практически отсутствуют данные о характере изменений возбудимости структур мозга в механизмах формирования энграмм и, в частности, в процессах краткосрочной памяти. Поэтому целью одного из этапов нашей работы и явилось изучение возбудимости исследуемых образований мозга собак в процессах отсроченных реакций, обусловленных запоми-

¹ По Международной анатомической номенклатуре, дорсальный и вентральный гиппокамп называются дорсальным и вентральным участками морского конька.

нением соответствующих звуковых и световых условных раздражителей при высоком и резко сниженном уровнях пищевой мотивации.

Исходную возбудимость той или иной мозговой структуры определяли в экспериментальной комнате в условиях свободного поведения животных вне стартовой площадки (клетки) и принимали за 100%. Затем через 30—40 мин собаку помещали в закрытую клетку, после чего включали раздражитель у одной из трех кормушек. Вторичное исследование уровня возбудимости той же структуры, но уже в процессе запоминания, производили на различных этапах отсроченной реакции на фоне спокойного состояния животных. При этом определение порога раздражения, характеризующего функциональное состояние мозгового образования в процессе запоминания, осуществляли как на фоне электроэнцефалографической реакции активации, так и при отсутствии последней.

В этой же части наших работ исследовали эффекты электрорадражения структур мозга голодных собак на краткосрочную и долгосрочную память, которые тестировали соответственно по максимальному времени отсроченных реакций и ситуационным условным рефлексам.

Как показали наши исследования (Ю. С. Бородкин, В. А. Крауз, 1972, 1973, 1974; В. А. Крауз, 1974, 1975; С. В. Аничков и др., 1974), холинергические средства обладают чрезвычайно широким спектром действия в отношении процессов обучения и памяти. Так, галантамин, антихолинэстеразный препарат, вызывающий повышение уровня эндогенного ацетилхолина, способствует улучшению краткосрочной памяти. При этом увеличение времени запоминания наблюдается в случае использования как непрямого, так и прямого варианта метода отсроченных реакций. Причем стимулирующее влияние галантамина в значительной степени зависело от исходного уровня краткосрочной памяти (табл. 2).

Так, у собак первой группы, у которых был низкий исходный уровень запоминания, максимальное время отсроченных реакций, определяемое условными раздражителями и местом расположения пищи в различных ситуациях экспериментальной обстановки, увеличивалось под влиянием галантамина в среднем на 70%. У животных второй группы с высокими исходными показателями времени запоминания на фоне действия этого вещества повышалось соответственно на 30 и 37%.

Стимуляция центральных М-холинореактивных систем пилокарпином также приводила к улучшению краткосрочной памяти, но и в этом случае облегчающие эффекты вещества проявлялись более выражено у собак

Влияние холинергических

Вещества	Доза, мг/кг	Низкий
		непрямой вариант метода

Физиологический раствор (контроль)		2,3± (1,9—)
Галантамин	0,3	3,9± (3,6—)
Пилокарпин	0,2	4,2± (3,4—)
Никотин	0,03	3,7± (2,6—)
Аметизил	0,1	0,39 (0,2—)
Атропин	0,5	0,46 (0,3—)
Р-Этилдиэтил	15,0	1,8 (1,5—)

Примечание: р=0,02—0,03. Аналогичные результаты получены у собак с высоким уровнем запоминания.

первой группы. Максимальное время отсроченных реакций, обусловленное запоминанием звуковых и световых условных сигналов, повышалось у животных на 86%, а при тестировании прямым методом — на 73%, т. е. пилокарпин обладает несколько более заметным, чем галантамин, стимулирующим влиянием на кратковременную память. Это отмечается и у собак с высоким уровнем запоминания, хотя облегчающее действие пилокарпина у них выражено намного слабее, чем у животных с низким исходным фоном (см. табл. 2).

Таблица 2

Влияние холинергических веществ на отсроченные реакции у собак

Вещества	Доза, мг/кг	Максимальное время отсроченных реакций, мин			
		Низкий уровень запоминания		Высокий уровень запоминания	
		непрямой вариант метода	прямой вариант метода	непрямой вариант метода	прямой вариант метода
Физиологический раствор (контроль)		$2,3 \pm 0,16$ (1,9—2,7)	$5,8 \pm 0,22$ (5,3—6,3)	$6,1 \pm 0,21$ (5,5—6,6)	$15,3 \pm 0,54$ (14,1—16,5)
Галантамин	0,3	$3,9 \pm 0,14$ (3,6—4,2)	$9,9 \pm 0,27$ (9,3—10,5)	$7,9 \pm 0,23$ (7,4—8,4)	$20,9 \pm 0,93$ (18,8—23,0)
Пилокарпин	0,2	$4,2 \pm 0,32$ (3,4—5,0)	$10,0 \pm 0,42$ (8,9—11,1)	$9,0 \pm 0,85$ (6,8—11,2)	$21,2 \pm 1,28$ (17,9—24,5)
Никотин	0,03	$3,7 \pm 0,42$ (2,6—4,8)	$8,8 \pm 0,36$ (7,9—9,7)	$8,2 \pm 0,64$ (6,6—9,8)	$19,8 \pm 1,48$ (16,0—23,6)
Метамизил	0,1	$0,39 \pm 0,10$ (0,2—0,6)	$0,8 \pm 0,13$ (0,5—1,1)	$0,9 \pm 0,15$ (0,6—1,2)	$2,3 \pm 0,21$ (1,8—2,8)
Атропин	0,5	$0,46 \pm 0,06$ (0,3—0,6)	$1,2 \pm 0,17$ (0,8—1,6)	$1,2 \pm 0,15$ (0,9—1,5)	$3,0 \pm 0,17$ (2,6—3,4)
β-Этилдифацил	15,0	$1,8 \pm 0,13$ (1,5—2,1)	$4,6 \pm 0,19$ (4,2—5,0)	$4,5 \pm 0,42$ (3,4—5,6)	$11,4 \pm 0,64$ (9,8—13,0)

Примечание. $p=0,05$; в скобках — доверительные границы. Непрямой вариант метода — время отсроченных реакций при выработанных условных рефлексах; прямой вариант метода — время запоминания места расположения пищи за ширмами.

Аналогичные результаты получены и в опытах с никотином (0,02—0,03 мг/кг), который также, как и галантамин и пилокарпин, более выраженно повышал отсроченные реакции у собак первой группы, чем у второй. Одна-

ко стимулирующие эффекты никотина проявлялись несколько слабее, чем у первых двух веществ, особенно у животных с низким уровнем запоминания.

Угнетение центральных М-холинорецепторов метамизилом и атропином приводило к резкому ухудшению краткосрочной памяти; при этом максимальное время отсроченных реакций снижалось на 80—85% и составляло, особенно у животных с низким исходным фоном при применении непрямого варианта метода, только 25—70 с (см. табл. 2). В противоположность этому угнетение центральных Н-холинореактивных структур β -этилдифацилом (ИЭМ-506) не оказывало существенного влияния на длительность отсроченных реакций. Только в больших концентрациях препарат способствовал статистически достоверному снижению максимального времени отсроченных реакций (см. табл. 2).

Параллельно с улучшением краткосрочной памяти стимуляция центральных холинореактивных систем вызывала также и улучшение обучения животных. Уже первые правильные пробежки к кормушке на условный сигнал наблюдались на фоне действия холиномиметических средств значительно раньше, чем в контроле. Так, при определении исходной способности к обучению собаки начинают адекватно отвечать на условный сигнал после 15—30 сочетаний условного и безусловного раздражителей. На фоне действия галантамина число сочетаний сокращалось в среднем в 2,2 раза. Аналогичные результаты получены и при предварительном введении пилокарпина и никотина, которые уменьшали число сочетаний соответственно в 2,5 и 1,7 раза. В этих опытах стимулирующие эффекты галантамина, пилокарпина и никотина наиболее ярко проявлялись у животных с плохой способностью к обучению.

При угнетении центральных М-холинорецепторов метамизилом обучение собак, напротив, резко ухудшалось. В данных экспериментах только в 20% случаев животные начинали правильно отвечать на условный раздражитель. Число сочетаний увеличивалось по сравнению с исходными показателями в 3—4 раза. У большинства собак даже при таком повышении сочетаний условного и безусловного сигналов реакции практически не вырабатывались. В противоположность этим данным введение небольших доз (3 мг/кг) β -этилдифацила, угнетающего Н-холинореактивные структуры, приводило к некоторо-

32). Пр...
спос...
рез...
та...
зато...
При про...
на стад...
цептор...
повыше...
тамин...
Правд...
тормаж...
Метамизил и атроп...
выражен...
шал латентные периоды...
вал общее время выпол...
шинстве случаев живо...
стартовую площадку, а...
и дифференцировка...
 β -этилдифацил в отлич...
ратов практически не...
ситуационные условные...
ренного торможения. То...
бак он увеличивал врем...
щадку.
Таким образом, из...
изложенные выше дан...
механизмы имеют ва...
ния и памяти. Однако...
ным, в этой функции пр...
и серотонинергическ...
1974; Laverly, 1975, и...
ясна.
Эффекты адренерг...
Предполагается, ч...
ельно с холинергичес...
в регуляции уровня б...
стояний, но и в процес...
рации информации...
1972). В ходе обучен...

му облегчению процессов обучения (в среднем в 1,4 раза). Применение его в больших дозах (10—15 мг/кг) способствовало снижению скорости выработки условных реакций. Однако и в опытах с повышенным числом сочетаний животные в большинстве случаев начинали адекватно реагировать на условный раздражитель.

При прочно выработанных условных рефлексах, т. е. на стадии их автоматизации, возбуждение М-холинорецепторов только пилокарпином приводило к некоторому повышению условнорефлекторной деятельности. Галантамин и никотин в этом случае не были эффективными. Правда, в отличие от пилокарпина эти соединения растормаживали дифференцировки.

Метамизил и атропин и в данном случае оказывали выраженный тормозной эффект. Так, метамизил повышал латентные периоды на 75% и значительно увеличивал общее время выполнения реакции в целом. В большинстве случаев животные даже не возвращались на стартовую площадку, а у 50% из них растормаживалась и дифференцировка. Центральный Н-холиноблокатор β -этилдифацил в отличие от перечисленных выше препаратов практически не влиял на прочно выработанные ситуационные условные рефлексy и на процессы внутреннего торможения. Только в больших дозах у ряда собак он увеличивал время возвращения на стартовую площадку.

Таким образом, наши эксперименты подтверждают изложенные выше данные о том, что холинергические механизмы имеют важное значение в процессах обучения и памяти. Однако, согласно многочисленным данным, в этой функции принимают участие адренергические и серотонинергические системы (Е. А. Громова, 1970, 1974; Laverty, 1975, и др.), роль которых еще не совсем ясна.

Эффекты адренергических и серотонинергических средств

Предполагается, что адренергические системы параллельно с холинергическими принимают участие не только в регуляции уровня бодрствования и эмоциональных состояний, но и в процессах краткосрочной памяти, регистрации информации и ее консолидации (Bovet et al., 1972). В ходе обучения животных в различных структу-

рах головного мозга отмечаются изменения обмена норадреналина, а постоянное введение этого медиатора в низких концентрациях повышает эффективность обучения (Herman, 1971; Stein et al., 1975). Тирозин, предшественник катехоламинов, при предварительном введении также способствует улучшению процессов запоминания (А. О. Чилингаров, 1972). Наоборот, понижение концентрации норадреналина в мозговой ткани сопровождается ухудшением обучения (Osborne et al., 1972; Iversen et al., 1975).

В целом, однако, нужно отметить, что данные о влиянии адреналина и норадреналина на процессы обучения и память при системных путях их введения весьма противоречивы. В значительной степени это определяется тем, что адреналин и норадреналин не проходят через гематоэнцефалический барьер, за исключением подбугорной области. Поэтому изменения высшей нервной деятельности связывают с вторичными эффектами этих аминов, опосредованных через вегетативную нервную систему.

Для преодоления гемато-энцефалического барьера в эксперименте используют не прямые адреномиметические препараты, хорошо проникающие через гемато-энцефалический барьер, или их предшественники, в частности ДОФА. Наиболее широко применяемым непрямым адреномиметическим средством является фенамин (амфетамин). Его стимулирующий эффект объясняется ускорением обмена моноаминов, усилением выброса норадреналина и дофамина из лабильных (функционально активных) депо с одновременным снижением обратного нейронального поглощения норадреналина (Stein, 1964; Kline et al., 1972; Leonard, 1972).

Возбуждающее действие фенамина связано в определенной степени с его влиянием на восходящую активирующую систему ствола мозга, а через нее на вышележащие передние отделы мозга (Ю. С. Бородкин, 1967; Ю. В. Зайцев и др., 1973).

Влияние фенамина на условнорефлекторную деятельность и процессы обучения хорошо изучены (Е. Л. Щелкунов, 1963; Pradhan et al., 1970; Vojtechovsky et al., 1971; Bovet et al., 1972, и др.). Согласно данным этих авторов, фенамин и подобные ему психостимуляторы в оптимальных дозах улучшают процессы памяти, ускоряют обучение и закрепляют ранее выработанные условные рефлексы. Однако степень и характер их действия зависят от

исходного состояния. Например, фенамин оказывает положительный эффект только на лиц с низким объемом запоминания. У людей с высокими исходными данными он не изменяет или даже ухудшает процессы запоминания (Н. Н. Трауготт и др., 1971). Показана прямая зависимость эффектов фенамина от времени его введения.

Фенамин и другие родственные ему соединения, как подчеркивалось нами выше, изучены довольно широко. В то же время работы, в которых изучалось бы влияние L-ДОФА — предшественника катехоламинов на высшую нервную деятельность человека и животных, малочисленны и весьма противоречивы. У недостаточно обученных кошек этот препарат оказывал облегчающий эффект, тогда как у обезьян вызывал угнетение условнорефлекторной деятельности (Wada et al., 1966). По данным одних авторов (Р. Ю. Ильюченко, 1970, и др.), это соединение не изменяет исходный уровень памяти, по данным других (Murphy et al., 1972), ДОФА улучшает долговременную, но не влияет на краткосрочную память у больных, находящихся в состоянии депрессии. Возможно, что такое различное действие ДОФА может быть связано с неодинаковым исходным состоянием моноаминергических систем мозга. Это предположение находит подтверждение в работе Kitsikis с соавт. (1972), которые исследовали влияние ДОФА на отсроченные реакции у кошек с параллельным изучением связи между эффектом и функциональной биохимией головного мозга. Авторы показали, что у животных с врожденным низким содержанием дофамина в мозге ДОФА оказывал сильный и постоянный стимулирующий эффект, тогда как у кошек с достаточно высоким уровнем катехоламинов в тканях мозга стимулирующего влияния ДОФА на отсроченные реакции практически не наблюдалось.

Помимо изложенного выше, эффекты ДОФА в значительной степени могут определяться и содержанием серотонина в передних отделах мозга, которое снижается на фоне действия этого соединения (Hanig et al., 1971; Karobath et al., 1971; Friedman et al., 1972). Например, у мышей после однократного введения ДОФА в дозах 100, 200 и 400 мг/кг уровень дофамина в мозге возрастал соответственно в 3, 6 и 12 раз, тогда как концентрация серотонина уменьшалась соответственно на 18, 45 и 63% (Everett et al., 1970). Есть предположение, что с выделением дофамина связана регуляция спонтанной двига-

тельной активности, тогда как в осуществлении сложных условнорефлекторных форм поведения участвует норадреналин (Engel, 1972). Известно, что при введении ДОФА повышение уровня катехоламинов происходит преимущественно в периферических тканях. По-видимому, это и является причиной подавления двигательной активности и условных реакций у подопытных животных, ибо при инъекции ингибитора ДОФА-декарбоксилазы Ro4—4602 в дозе, обладающей лишь периферическим действием, повышение концентрации катехоламинов в мозге, образующихся из той же ДОФА, сопровождается увеличением двигательной активности и повышением скорости условнорефлекторной деятельности. Напротив, применение ингибитора дофамин-гидроксилазы, предупреждающего образование норадреналина, но не дофамина, тормозит эффект ДОФА на условнорефлекторную активность.

Наряду с детальным изучением эффектов фенамина довольно подробно исследовано влияние на высшую нервную деятельность и его антагониста — аминазина. Последний блокирует α -адренорецепторы, угнетает механизмы активного транспорта биогенных аминов, а также обладает некоторыми холинолитическими и антигистаминными свойствами. Кроме того, аминазин устраняет эффекты серотонина и блокирует рецепторы дофамина в мозге животных. Таким образом, обладая широким спектром фармакологической активности, аминазин подавляет условнорефлекторную деятельность животных и человека (М. Д. Машковский, 1956; Н. Н. Трауготт и др., 1968; А. Т. Селиванова, 1969, и др.). В зависимости от дозы и способа введения аминазин может оказывать чрезвычайно разнообразное влияние на процессы обучения и памяти. Например, введение аминазина крысам в дозе 0,5 мг/кг спустя 30 с после выработки у них реакции избегания не оказало эффекта, в то время как его инъекция через 2—10 мин после этого тормозила эту реакцию. Предварительное применение аминазина в дозе 2,0 мг/кг за 8—120 мин до начала опыта приводило к полному прекращению выработки реакции избегания (Johnson, 1970). Как предполагает данный автор, аминазин, по-видимому, блокирует переход краткосрочной памяти в долгосрочную. Он не оказывает влияния на прочно выработанную эмоциональную условную реакцию страха (Р. Ю. Ильюченко и др., 1970).

У человека аминазин нарушает воспроизведение следов памяти. Однако память ухудшается только в случае высокого исходного объема запоминания и не изменяется при низком его уровне (Н. Н. Трауготт и др., 1968, 1971).

К сожалению, использование аминазина для тонкого анализа функциональной роли центральных адренорецепторов не совсем оправдано, поскольку он обладает холинолитическими, антигистаминными и другими свойствами. Это было наглядно продемонстрировано А. Г. Елисеевой (1972), в экспериментах которой аминазин в равной мере угнетал как условные, так и безусловные реакции. В то же время блокирование адренореактивных структур головного мозга путем введения в боковой желудочек α - и β -адренолитических средств (дибенамина, фентоламина и INPEA) не влияло на выработку реакции страха. Следовательно, в данном случае блокада адренорецепторов головного мозга не оказывает существенного влияния на выработку и сохранение условной эмоциональной реакции, а угнетающий эффект аминазина в этом случае, вероятно, связан с его седативными и анальгезирующими свойствами. Таким образом, исходя из изложенного выше, можно прийти к заключению, что адренергические системы, вероятно, не являются ведущими в механизмах обеспечения процессов обучения и краткосрочной памяти, но, возможно, как предполагают некоторые авторы (Cohen et al., 1975), они принимают активное участие в длительном хранении и воспроизведении следа.

Помимо выяснения значения в процессах обучения и памяти холинергических и адренергических систем, в последние годы появились работы, указывающие на особую роль серотонина в осуществлении этой функции ЦНС (Е. А. Громова, 1970—1974). Согласно данным этого автора, серотонин, а также его предшественник 5-ОТФ способствуют концентрации внимания к сенсорному раздражителю и облегчают извлечение из долговременной памяти информации о прошлых событиях. Однако повышение концентрации серотонина в мозге сопровождается ухудшением обучения и консолидации памяти (Essman, 1970). Необходимо отметить, что между норадренергическими и серотонинергическими нейронами переднего мозга существуют реципрокные отношения (Porschel et al., 1971). При этом норадреналин способствует процессам возбуждения, а серотонин — процессам торможения. При этом максимальная концентрация серотонина наблюда-

ется в структурах головного мозга, наиболее богатых норадреналином или дефамином (Vogt et al., 1972; Wese-man et al., 1974).

Как показали наши исследования (Ю. С. Бородкин, В. А. Крауз, 1973, 1974; В. А. Крауз, 1974, 1975, 1976), посвященные изучению влияния на процессы обучения и памяти соединений, действующих в области центральных адренергических и серотонинергических систем, их роль в осуществлении этих функций разнообразна. Установлено, что непрямые адреномиметические средства (фенамин и фенатин) оказывают выраженное стимулирующее влияние на краткосрочную память собак (табл. 3). Однако степень улучшения кратковременной памяти на фоне действия этих веществ зависела в значительной мере от исходного уровня запоминания. Стимулирующий эффект четко проявлялся у животных с низким уровнем запоминания и оказывался слабовыраженным у собак с высоким исходным фоном. В отличие от облегчающего действия фенамина и фенатина кокаин, который нарушает обратный транспорт норадреналина, не оказывал существенного влияния на краткосрочную память у животных с низким уровнем запоминания и, напротив, снижал на 25—30% максимальное время отсроченных реакций у собак с высоким исходным фоном.

В условиях наших опытов на фоне действия предшественника катехоламинов ДОФА преимущественно в течение первых 3—4 ч после введения наблюдалось ухудшение кратковременной памяти. Эффекты малых доз ДОФА (10 мг/кг) были нестабильными и проявлялись чаще всего только у собак второй группы, обладающих хорошей памятью. Однако с повышением дозы этого вещества (30—40 мг/кг) его тормозное влияние увеличивалось и отмечалось практически у всех животных (см. табл. 3). При этом собаки были возбуждены, повышалась их двигательная активность, в ряде случаев наблюдалась дефекация.

Тетурам (ингибитор биосинтеза норадреналина из дофамина) в дозах 50—100—200 мг/кг, введенный за 2—20 ч до опыта, не оказывал существенного влияния на отсроченные реакции. Только в дозе 300 мг/кг он вызывал некоторое ухудшение краткосрочной памяти (см. табл. 3). Аналогичные результаты были получены нами в опытах с аминазином, который в дозе 2,0 мг/кг ухудшал запоминание звуковых и световых условных сигнала.

Дозы, в которых
средние значения
этих систем
зависят от
нормы содержания

Влияние веществ на отсроченные реакции

Вещество	Доза, мг/кг	Время отсроченных реакций, с
Фенамин	0,2	4,5 ± 0,17 (4,1—4,9)
Фенатин	3,0	4,1 ± 0,2 (3,5—4,7)
Кокаин	1,0	2,7 ± 0,3 (2,0—3,4)
ДОФА	30,0	1,2 ± 0,27 (0,4—2,1)
Тетурам	300	1,7 ± 0,15 (1,4—2,0)
Аминазин	2,0	1,8 ± 0,11 (1,6—2,0)
5-ОТФ	15,0	0,8 ± 0,1 (0,5—1,1)
Метазергид	1,0	2,1 ± 0,17 (1,6—2,6)
Резерпин	0,1	1,6 ± 0,17 (1,2—2,0)

Физиологический рас-
твор (конт-
роль) 2,3 ± 0,16
(1,9—2,7)

Влияние веществ на отсроченные реакции

В отличие от амина-
зин, систем-
сказывалось на поведе-
тельности отсрочен-
3. Заказ № 19

лов, а также места расположения пищи за ширмами в среднем на 20%. Нарушения краткосрочной памяти в этих случаях, по-видимому, в значительной степени связаны с угнетением двигательной активности и выраженными седативными и нейроплегическими эффектами.

Таблица 3

Влияние веществ, изменяющих обмен биогенных аминов, на отсроченные реакции у собак

Вещество	Доза, мг/кг	Максимальное время отсроченных реакций, мин			
		Низкий уровень запоминания		Высокий уровень запоминания	
		непрямой вариант метода	прямой вариант метода	непрямой вариант метода	прямой вариант метода
Физиологический раствор (контроль)		$2,3 \pm 0,16$ (1,9—2,7)	$5,8 \pm 0,22$ (5,3—6,3)	$6,1 \pm 0,21$ (5,6—6,6)	$15,3 \pm 0,54$ (14,1—16,5)
Фенамин	0,2	$4,5 \pm 0,17$ (4,1—4,9)	$11,0 \pm 0,60$ (9,6—12,4)	$8,7 \pm 0,45$ (7,7—9,7)	$20,6 \pm 1,05$ (18,1—23,0)
Фенатин	3,0	$4,1 \pm 0,26$ (3,5—4,7)	$11,0 \pm 0,53$ (9,8—12,2)	$8,5 \pm 0,88$ (6,4—10,6)	$21,4 \pm 1,23$ (18,4—24,4)
Кокаин	1,0	$2,7 \pm 0,30$ (2,0—3,4)	$6,5 \pm 0,45$ (5,5—7,5)	$4,2 \pm 0,52$ (3,0—5,4)	$11,4 \pm 0,79$ (9,8—13,2)
L-ДОФА	30,0	$1,2 \pm 0,35$ (0,4—2,0)	$3,1 \pm 0,30$ (2,4—3,8)	$1,3 \pm 0,26$ (0,7—1,9)	$5,8 \pm 0,75$ (4,0—7,4)
Тетурам	300	$1,7 \pm 0,15$ (1,4—2,0)	$4,6 \pm 0,23$ (4,1—5,1)	$4,9 \pm 0,35$ (4,1—5,7)	$11,4 \pm 0,88$ (9,3—13,5)
Аминазин	2,0	$1,8 \pm 0,11$ (1,6—2,0)	$4,3 \pm 0,36$ (3,5—5,1)	$4,5 \pm 0,42$ (3,4—5,6)	$12,2 \pm 0,69$ (10,4—14,0)
5-ОТФ	15,0	$0,8 \pm 0,13$ (0,5—1,1)	$2,0 \pm 0,21$ (1,5—2,5)	$1,8 \pm 0,15$ (1,4—2,2)	$5,3 \pm 0,52$ (4,0—6,6)
Метизергид	1,0	$2,0 \pm 0,15$ (1,6—2,4)	$5,7 \pm 0,32$ (5,0—6,4)	$4,8 \pm 0,26$ (4,2—5,4)	$11,1 \pm 0,70$ (9,4—12,8)
Резерпин	0,1	$1,6 \pm 0,17$ (1,2—2,0)	$3,8 \pm 0,26$ (3,2—4,4)	$4,0 \pm 0,63$ (2,4—5,6)	$9,1 \pm 1,27$ (5,8—12,4)

Примечание. $p=0,05$; в скобках — доверительные границы.

В отличие от аминазина угнетение α -адренореактивных систем фентоламином (0,5 мг/кг) существенно не сказывалось на поведении собак, а также на продолжительности отсроченных реакций у животных, обладаю-

щих низким исходным запоминанием, но в то же время способствовало снижению их на 15—20% у собак с высоким уровнем запоминания. Вместе с тем β -адреноблокатор анаприлин (2 мг/кг) практически не влиял на краткосрочную память животных как первой, так и второй групп.

При введении предшественника серотонина 5-ОТФ в дозах 10—15 мг/кг в течение первых 2—3 ч опыта у собак наблюдались выраженное возбуждение, повышение двигательной активности, одышка, саливация, беспокойство. Максимальное время отсроченных реакций в этом случае снижалось на 60—70% (см. табл. 3). Через 3—4 ч после введения вещества поведение животных возвращалось к исходному, что сопровождалось постепенным восстановлением уровня запоминания. При этом отсроченные реакции у животных с низким исходным фоном восстанавливались раньше, чем у собак второй группы. Результаты наших наблюдений показали также, что при угнетении D-серотонинергических систем мозга специфическим блокатором метизергидом (см. табл. 3) у собак наблюдались практически такие же нарушения поведения, как и при введении им 5-ОТФ. Однако на фоне угнетения серотонинреактивных структур краткосрочная память ухудшалась только у животных, имеющих высокие исходные показатели запоминания.

На фоне действия резерпина, который опустошает депо катехоламинов и серотонина, у собак наблюдалось снижение спонтанной двигательной активности и потребления пищи. У некоторых животных развивались расстройства желудочно-кишечного тракта. Максимальное время отсроченных реакций при однократном введении этого вещества в дозе 0,1 мг/кг снижалось на 30—40% (см. табл. 3). При повторных инъекциях его в течение последующих 2—4 дней краткосрочная память ухудшалась более выражено.

Параллельно с улучшением краткосрочной памяти фенамин и фенатин ускоряли и процесс обучения. Наиболее выражено это проявлялось у собак с плохой способностью к запоминанию. Скорость образования условных реакций в этом случае повышалась в 2,5—3,2 раза. Стимулирующее влияние фенамина и фенатина было менее выраженным, если в контрольных экспериментах реакции вырабатывались при малом числе сочета-

ний условного и безусловного раздражителей, а у кокаина оно отсутствовало. Введение ДОФА в дозе 20—30 мг/кг за 30—60 мин до начала обучения ухудшало его. Если же это вещество применялось за 4—6 ч до начала выработки условного рефлекса, скорость образования реакции существенно не отличалась от исходной. На фоне действия тетурама (300 мг/кг), введенного за 3—5 ч до начала опыта, способность животных к обучению уменьшалась. При этом число сочетаний, необходимое для того, чтобы собаки начали адекватно отвечать на условный сигнал, увеличивалось в 2—3 раза. Аналогичные результаты были получены нами и при инъекции аминазина в дозе 2,0 мг/кг у животных с плохой способностью к обучению. Однако, если ситуационные рефлексy вырабатывались в контрольных опытах при малом числе сочетаний, тормозные эффекты аминазина у таких собак были менее выражены. Способность к обучению снижалась в этих случаях не более чем в 2 раза. В то же время угнетение α -адренореактивных систем фентоламином приводило в том и в другом случае к ухудшению обучения только на 30%, а блокада β -адренорецепторов анаприлином вообще не отражалась на скорости формирования пищевых условных реакций.

Повышение уровня эндогенного серотонина, обусловленное введением 5-ОТФ, также ухудшало скорость выработки условных реакций, но это наблюдалось только в тех экспериментах, когда обучение животных начинали в период первых 2—4 ч после введения препарата. При увеличении интервала времени тормозное влияние вещества снижалось. Напротив, угнетение D-серотонинреактивных систем метизергидом в большинстве опытов существенно не влияло на обучение. Скорость выработки условных рефлексов резко уменьшалась при предварительном истощении депо моноаминов резерпином. Число сочетаний условного и безусловного раздражителей, при которых некоторые собаки начинали подходить к кормушке, увеличивалось в 4—6 раз. Но даже при таком длительном обучении в 60% случаев реакции практически не вырабатывались. На фоне прочно выработанных условных рефлексов, т. е. на стадии их автоматизации, фенамин, фенатин и кокаин не оказывали существенного влияния на условнорефлекторную деятельность. Наблюдалось только частичное растормажива-

вание дифференцировок. Прочно выработанные рефлекс-сы не изменялись и при введении ДОФА. Процессы внутреннего торможения в этих экспериментах также не нарушались.

Увеличение латентных периодов и частичное растормаживание дифференцировок на стадии автоматизации ситуационных условных рефлексов отмечалось в опытах с аминазином и тетурамом. Однако структура рефлексов не нарушалась при повышении уровня серотонина в мозге, а также при блокаде D-серотонинреактивных систем, вызванной соответственно 5-ОТФ и метизергидом, хотя последний препарат в большинстве случаев и растормаживал дифференцировку. В то же время однократная, а тем более повторная инъекция собакам резерпина приводила к выраженному нарушению условнорефлекторной деятельности вплоть до выпадения ответных реакций.

Таким образом, повышение содержания норадреналина в синаптической щели более выражено улучшает кратковременную память и обучение у животных с низким исходным функциональным фоном. Напротив, все процессы, ведущие к снижению количества функционально активного медиатора (угнетение обратного транспорта, торможение активности фермента, связанного с синтезом норадреналина), не оказывают существенного влияния на память собак этой группы и ухудшают ее у животных, обладающих высокой исходной способностью к запоминанию. Повышение уровня серотонина в мозге значительно нарушает процессы обучения и памяти, тогда как блокада D-серотонинреактивных систем, не изменяя скорости выработки ситуационных условных рефлексов, ухудшает кратковременную память у собак, имеющих высокие показатели запоминания, и не изменяет ее у животных с низким исходным фоном. Истощение депо катехоламинов и серотонина резерпином приводит к ухудшению обучения и краткосрочной памяти.

Эффекты стимуляторов

Влияние стимуляторов ЦНС на высшую нервную деятельность широко изучено исследователями школы И. П. Павлова. В 1910 г. П. М. Никифоровский первый обнаружил, что кофеин изменяет выработанные условные рефлексы и ослабляет дифференцировочное тормо-

жение. Так, впервые метод условных рефлексов был блестяще использован для изучения действия лекарственных веществ на сложные функции коры. В целом работами этой школы показано, что стимуляторы (кофеин, стрихнин и др.) в малых дозах улучшают обучение и повышают условнорефлекторную деятельность, тогда как в больших — оказывают противоположный эффект. Изменяя процессы обмена, они ускоряют формирование энграмм и, вероятно, улучшают процесс консолидации (Р. Ю. Ильюченко, 1972; Mc Gaugh et al., 1965; Mc Gaugh, 1968; Mc Gaugh et al., 1970). Однако каждый из препаратов данного класса соединений имеет свои особенности в отношении этой функции ЦНС. Так, стрихнин оказывает стимулирующее влияние только на выполнение уже имеющихся навыков, не ускоряя при этом процесс обучения в целом (Dusewicz, 1972). Стрихнин вызывает ускорение выработки условнорефлекторной реакции только в течение первого часа от ее начала.

Данные о влиянии кофеина на память весьма противоречивы. Так, Mscherra (1970) отнес кофеин в группу веществ, улучшающих память. И. С. Бериташвили с соавт. (1969) на основании своих наблюдений на обезьянах считают, что данное соединение не оказывает существенного влияния на процессы обучения и памяти. В то же время, по мнению других авторов (Stripling et al., 1974), кофеин ускоряет обучение, но ухудшает долговременную память.

У человека стимуляторы усиливают процессы обучения и памяти (Н. Н. Трауготт и др., 1971). Согласно данным этих авторов, стимуляторы улучшают память у лиц с низким исходным уровнем запоминания и не изменяют ее у людей с высокими исходными показателями. Мы получили аналогичные данные и с препаратом этого ряда этимизолом (В. А. Крауз и др., 1972).

Наши исследования (В. А. Крауз, 1975) показали, что стрихнин, этимизол и этиразол, но не кофеин, улучшают краткосрочную память (табл. 4). Так, стрихнин статистически достоверно увеличивает максимальное время отсроченных реакций у собак, обладающих низким исходным уровнем запоминания как в непрямом, так и в прямом варианте метода исследования (см. табл. 4). Аналогичное, но более выраженное действие у этой группы животных оказывали этимизол и этиразол. Однако все эти соединения были малоэффективны у жи-

Таблица 4

Влияние стимуляторов ЦНС на отсроченные реакции у собак

Вещество	Доза, мг/кг	Максимальное время отсроченных реакций, мин			
		Низкий уровень запоминания		Высокий уровень запоминания	
		непрямой вариант метода	прямой вариант метода	непрямой вариант метода	прямой вариант метода
Физиологи- ческий рас- твор (конт- роль)		2,3±0,16 (1,9—2,7)	5,8±0,22 (5,3—6,3)	6,1±0,21 (5,6—6,6)	15,3±0,54 (14—16,5)
Стрихнин	0,03	3,7±0,22 (3,2—4,2)	10,0±0,75 (8,2—11,8)	7,3±0,30 (6,6—8,0)	19,6±1,41 (16,2—23)
Этимизол	3,0	4,1±0,39 (3,2—5,0)	11,5±0,92 (9,4—23,6)	8,5±0,66 (7,0—10,0)	21,4±1,23 (18,4—24,4)
Этиразол	3,0	4,3±0,52 (3,1—5,5)	11,5±1,06 (9,0—14,0)	8,8±0,45 (7,8—9,8)	22,5±1,35 (19,3—25,7)
Кофеин	15,0	2,6±0,21 (2,1—3,1)	6,3±0,42 (5,2—7,4)	5,5±0,35 (4,7—6,3)	15,0±0,88 (12,9—17,1)

Примечание: $p=0,05$; в скобках — доверительные границы.

вотных с высоким уровнем исходного времени запоминания.

Стимулирующие эффекты стрихнина отмечались преимущественно в течение первых 1—2 ч после его введения. Аналогичное действие этимизола и этиразола было значительно длительнее. В последнем случае первоначальный эффект препаратов мог сохраняться в течение нескольких дней после их введения, что, безусловно, нельзя связать с непосредственным действием самих веществ, но это касалось в основном запоминания условных раздражителей. Улучшение краткосрочной памяти, обусловленное запоминанием места расположения пищи каждый раз в различных ситуациях экспериментальной обстановки, наблюдалось преимущественно только на фоне действия препаратов, которые еще могли находиться в организме.

В противоположность эффектам стрихнина, этимизола и этиразола кофеин, примененный в широком диапазоне доз (3—20 мг/кг) при различных способах его введения, не оказывал достоверного влияния на максималь-

ное время отсроченных реакций у собак со стабильным исходным фоном (как низким, так и высоким уровнем запоминания) (см. табл. 4). Однако если животное в ходе опыта утомлялось и исходные показатели снижались, то на фоне действия кофеина отмечалось относительное улучшение краткосрочной памяти.

При изучении влияния стимуляторов на обучение собак выяснено, что стрихнин, этимизол и этиразол повышают скорость образования условных реакций. Однако в их действии на эти процессы имелись существенные различия. Так, оптимальный эффект стрихнина наблюдался через 30—60 мин после инъекции. При этом число сочетаний условного и безусловного раздражителя сокращалось в среднем в 2,5 раза.

Введение этимизола и этиразола за 30 мин до опыта приводило к слабому стимулирующему эффекту. Если же вещества вводили за 2—4 ч до начала обучения, скорость образования условных рефлексов повышалась в среднем в 3,2 раза. В этих экспериментах эффекты стрихнина, этимизола и этиразола у труднообучающихся собак были выражены сильнее, чем у животных с повышенной способностью к обучению. Кофеин (5—10 мг/кг) в первом случае уменьшал число сочетаний только на 20—25%, а введение его собакам второй группы вообще не приводило к каким-либо достоверным изменениям.

Результаты экспериментов, в которых исследовали влияние стимуляторов на ситуационные условные рефлексы, показали, что эффекты их в значительной мере определяются степенью упроченности реакций. Так, в условиях наших опытов стрихнин, этимизол, этиразол и кофеин в указанных выше дозах практически не оказывали влияния на ситуационные рефлексы на стадии их автоматизации.

В некоторых опытах отмечалось только снижение времени возвращения животных на стартовую площадку. На фоне действия стрихнина наблюдалось также частичное растормаживание дифференцировок, тогда как введение этимизола, этиразола и кофеина существенно не влияло на внутреннее торможение.

Следовательно, стимуляторы ЦНС стрихнин, этимизол и этиразол улучшают краткосрочную память и обучение. Причем эффекты этих веществ более выражено проявляются у собак с низким уровнем запоминания и

плохой способностью к обучению, чем у животных, обладающих высоким исходным фоном. Кофеин не изменяет кратковременную память и оказывает слабое стимулирующее влияние на скорость образования условных реакций только у труднообучающихся животных.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что нейротропные вещества, обладающие различными механизмами центрального действия, способны оказывать однонаправленное влияние на кратковременную память, обучение и условнорефлекторную деятельность собак. При этом эффекты препаратов в значительной мере зависели от исходного уровня запоминания. Выяснилось, что стимулирующее действие фармакологических веществ на краткосрочную память проявлялось в значительно большей мере у животных с плохой способностью к отсроченному запоминанию, чем у животных, обладающих высокими исходными показателями. Наряду с улучшением кратковременной памяти соединения этого типа облегчали и процессы обучения животных. Наиболее эффективными были фенамин, этимизол и этиразол. Предварительное введение их способствовало сокращению в 2,5—3,2 раза числа сочетаний условного и безусловного раздражителей, необходимых для осуществления первых правильных реакций. Стимулирующее действие галантамина, пилокарпина и стрихнина было несколько слабее, а на фоне действия никотина скорость выработки условных двигательных пищевых реакций увеличивалась в среднем только в 1,7 раза. Но стимулирующие эффекты всех исследуемых веществ проявлялись в большинстве опытов более заметно у собак с низкой способностью к обучению, тогда как у животных с повышенной способностью к обучению они были выражены в меньшей степени.

На прочно выработанные ситуационные условные рефлексы эти нейротропные средства в большинстве случаев не оказывали существенного влияния.

Как известно, мн
ют клетки с преиму
танных структур в процес
памяти. Действительно, в
демонстрированы стимуля
тических средств на обуче
при применении их в мал
фект (амнезия) при приме
ствах. Такая общая харак
столнохимических сред
чих условий и типов со
нать, что влияние этих в
цессы во многом зависит
ной активности, которая
влиянием этих соединений
реактивности, вида, личн
Амнезирующие эффек
тических препаратов з
объяснить улучшением т
сти процессов угашения,
ило как бы новой для жи
нием организма при вы
ся на фоне их действия.
(1974), блокада холин
лишь начальное звено в
нижению амнезии (Б
ионное, активация генети
бетка или механизма
процессов). В частности
Е. К. Гергуанова, 1972
Процессы обучения
ставляются чрезвычайно
степени зависят от
различного ак

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как указывали мы выше, многие авторы высказывают мнение о преимущественном значении М-холинореактивных структур в процессах обучения и краткосрочной памяти. Действительно, в большинстве работ были продемонстрированы стимулирующее влияние холиномиметических средств на обучение и краткосрочную память при применении их в малых дозах и тормозящий эффект (амнезия) при применении их в больших количествах. Такая общая характеристика приемлема для всех холиномиметических средств и справедлива для различных условий и типов обучения. Однако следует подчеркнуть, что влияние этих веществ на ассоциативные процессы во многом зависит от исходного фона двигательной активности, которая значительно изменяется под влиянием этих соединений, уровня мотивации, степени реактивности, вида, линии животных и т. д.

Амнезирующие эффекты центральных М-холинолитических препаратов в определенной степени можно объяснить улучшением тормозных процессов, в частности процессов угашения, привыкания, делающих ситуацию как бы новой для животного, а также иным состоянием организма при выработке навыка, что наблюдается на фоне их действия. Поэтому, как полагает O'Brien (1974), блокада холинорецептора представляет собой лишь начальное звено в цепи событий, ведущих к возникновению амнезии (блокада механизмов транспорта ионов, активация генетического аппарата клетки, синтез белка или механизмов, ответственных за реакцию этих процессов). В частности, показано, что амизил может индуцировать синтез белка в мозге крыс (Н. Р. Елаев, Е. К. Георгианова, 1972).

Процессы обучения и краткосрочной памяти представляются чрезвычайно сложными и в значительной степени зависят от общего уровня бодрствования, направленного активного внимания и особенно эмоцио-

нального восприятия того или иного сигнала (Е. А. Громова, 1974, 1976). Общеизвестно, что в этих процессах принимают участие и биогенные амины. Большой интерес к последним обусловлен и тем, что они выполняют в организме ряд регуляторных функций. С одной стороны, они действуют как гормоны, активируя циклический АМФ и таким образом изменяя сложные обменные и энергетические процессы в клетках, а с другой — как медиаторы, кратковременно изменяя проницаемость постсинаптических мембран нейронов и участвуя в межнейрональной передаче возбуждения. Поэтому неудивительно, что биогенные амины, синтезирующиеся в специфических нейронных ансамблях (черная субстанция, ядра среднего мозга и др.) со строго избирательным распределением аксонных терминалей в структурах переднего и промежуточного мозга, играют важную роль во всех указанных выше функциональных состояниях нервной системы, начиная от нервной регуляции висцеральных функций (С. В. Аничков, 1974) и кончая высшим проявлением нервной активности (поведение, обучение и память). В настоящее время накоплено большое количество фактов, свидетельствующих об изменениях обмена катехоламинов в процессах обучения и памяти, но лишь в отдельных работах представлены данные без применения фармакологических агентов, вмешивающихся в обмен катехоламинов, в частности норадреналина. Большинство же данных, указывающих на изменение уровня катехоламинов в процессах обучения и памяти, были получены в экспериментах с использованием веществ, влияющих на обмен моноаминов. Оказалось, что снижение уровня катехоламинов в головном мозге может вызывать нарушение процессов обучения и краткосрочной памяти. Вместе с тем Р. И. Кругликов (1975) в своем обзоре подчеркивал относительно умеренный характер возникающих при этом нарушений, не идущих ни в какое сравнение с эффектами вмешательства в деятельность холинергических систем головного мозга. Эта общая оценка влияния веществ, нарушающих обмен катехоламинов, на обучение и краткосрочную память справедлива, по-видимому, и для соединений, блокирующих адренореактивные системы.

Напротив, повышение уровня эндогенных катехоламинов при введении предшественников этих медиаторов, в частности тирозина, или введение экзогенного нор-

адреналина непосредственно в структуры мозга способствуют улучшению процессов обучения и краткосрочной памяти. Данные о влиянии другого предшественника — ДОФА и ингибиторов моноаминоксидазы немногочисленны и противоречивы. Согласно нашим наблюдениям, ДОФА вызывает нарушение обучения и краткосрочной памяти. Причем депрессивное действие на память возрастало с увеличением дозы и сопровождалось значительным увеличением двигательной активности. В этом отношении большой интерес вызвали данные Segota с соавт. (1972) о том, что фенамин и другие адреномиметические средства, повышающие уровень катехоламинов, устраняют амнезию, вызванную ацетоксициклогексимидом и пуромицином, ингибиторами синтеза белка. Следовательно, закономерен вывод, что данный вид амнезии связан с функцией адренорецепторов. Поэтому данные авторы предположили, что высвобождение норадреналина во время обучения облегчает синаптическую передачу в нейронных ансамблях и что это наблюдается также при проверке сохранения выработанного навыка и в процессах запоминания.

Если выяснение характера и степени участия катехоламинов в процессах обучения и памяти еще ждет своего решения, то результаты изучения роли серотонина в этих процессах кажутся более обнадеживающими и убедительными. В частности, некоторые исследователи отводят серотонину критическую роль в процессах обучения и особенно в фиксации и хранении энграмм (Е. А. Громова, 1974, и др.). По-видимому, в отличие от катехоламинов серотонин имеет самое непосредственное отношение к процессам консолидации. Согласно нашим данным, повышение уровня эндогенного серотонина посредством введения его предшественника (5-ОТФ) сопровождается значительным ухудшением процессов краткосрочной памяти. Сходные эффекты наблюдаются и при введении ингибиторов моноаминоксидазы, которые способствуют накоплению серотонина, а также веществ, нарушающих его обратный захват. Все они нарушают обучение и вызывают амнезию у подопытных животных. Напротив, соединения, уменьшающие концентрацию серотонина в мозге, улучшают обучение и память. Блокада чувствительных к серотонину рецепторов диэтиламидом лизергиновой кислоты или метизергидом нарушает обучение и кратковременную память.

РАЗДЕЛ II

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА В УПРАВЛЕНИИ КРАТКОСРОЧНОЙ ПАМЯТЬЮ

ГЛАВА 4

СТРУКТУРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ КРАТКОСРОЧНОЙ ПАМЯТЬЮ

Роль отдельных образований

В настоящее время практически нет исследований, в которых было бы показано, каким образом реализуются облегчающие и тормозные влияния нейротропных веществ на обучение и память в отношении тех или иных структур головного мозга и какова функциональная организация ЦНС в целом при улучшении и ухудшении памяти, обусловленном различными фармакологическими веществами.

Проведение таких исследований наиболее перспективно в первую очередь в отношении структур лимбико-ретикулярной системы, так как известно, что при их поражении мнестические расстройства у людей наблюдаются наиболее часто (Б. И. Каменецкая, 1971; А. М. Вейн и др., 1973, и др.). В данном разделе мы рассмотрим функциональную организацию структур этой системы и коры больших полушарий в условиях нормального запоминания, а также при улучшении и ухудшении процессов обучения и краткосрочной памяти, вызванных перечисленными выше нейротропными веществами.

Сетчатое образование (ретикулярная формация) среднего мозга. Это образование среднего мозга является одной из важнейших интегративных мозговых структур, принимающих участие в осуществлении различных функций ЦНС. Нормальное ее функционирование является обязательным и для функции памяти. Активируя другие мозговые образования и, таким образом, определяя в значительной степени уровень бодрствования и внимания, она обеспечивает необходимые условия для формирования энграмм, способствуя их консолидации (И. С. Бериташвили, 1968;

И. А. Кедия, 1973; Mc Gaugh, 1972; Kesner, 1973, и др.). Вероятно, поэтому достигается более высокий уровень обучения при раздражении области сетчатого образования и усиление процесса консолидации энграмм (Р. Ю. Ильюченко, 1972; Lecomte et al., 1969). Подобный эффект сетчатое образование оказывает и на долговременную память, что видно из экспериментов с прочно выработанными условными рефлексам (В. Н. Андреева и др., 1971; Nysenbaum-Requin et al., 1972).

Эффект на краткосрочную память зависит от момента стимуляции сетчатого образования и силы раздражения. Если ее раздражение предшествует условному сигналу, то отмечается лишь незначительное увеличение максимального времени запоминания отсроченной реакции. При подпороговой или пороговой стимуляции сетчатого образования, в момент действия условного раздражителя или отсроченной реакции, время запоминания увеличивается в 2—3 раза (Т. Н. Ониани и др., 1972; И. А. Кедия, 1973). Надпороговое раздражение блокирует не только отсроченные реакции, но и прочно выработанные условные рефлекс.

Стимулирующее влияние сетчатого образования на процессы обучения и памяти подтверждается и опытами с ее повреждением. Даже незначительные нарушения целостности сетчатого образования ведут к серьезным нарушениям как условнорефлекторной деятельности в целом, так и скорости образования энграмм и краткосрочной памяти (Н. Ю. Беленков, 1970; М. Е. Верга и др., 1971; А. Р. Лурия, 1974; Doty, 1965; Katona, 1971).

Помимо неспецифического так называемого тонизирующего влияния, сетчатое образование может оказывать и специфическое, т. е. непосредственное, действие на процессы обучения и памяти. Так, согласно данным Kornblith и Olds (1973), отдельные нейроны сетчатого образования принимают непосредственное участие в процессе выработки у крыс инструментального пищевого поведения. Douglas (1973) рассматривает сетчатое образование среднего мозга не как простой активатор, а как особый «мозг» внутри ЦНС со своими собственными функциями. Согласно его представлению, сетчатое образование может проводить грубый анализ афферентного потока стимулов и генерировать весьма сложное ин-

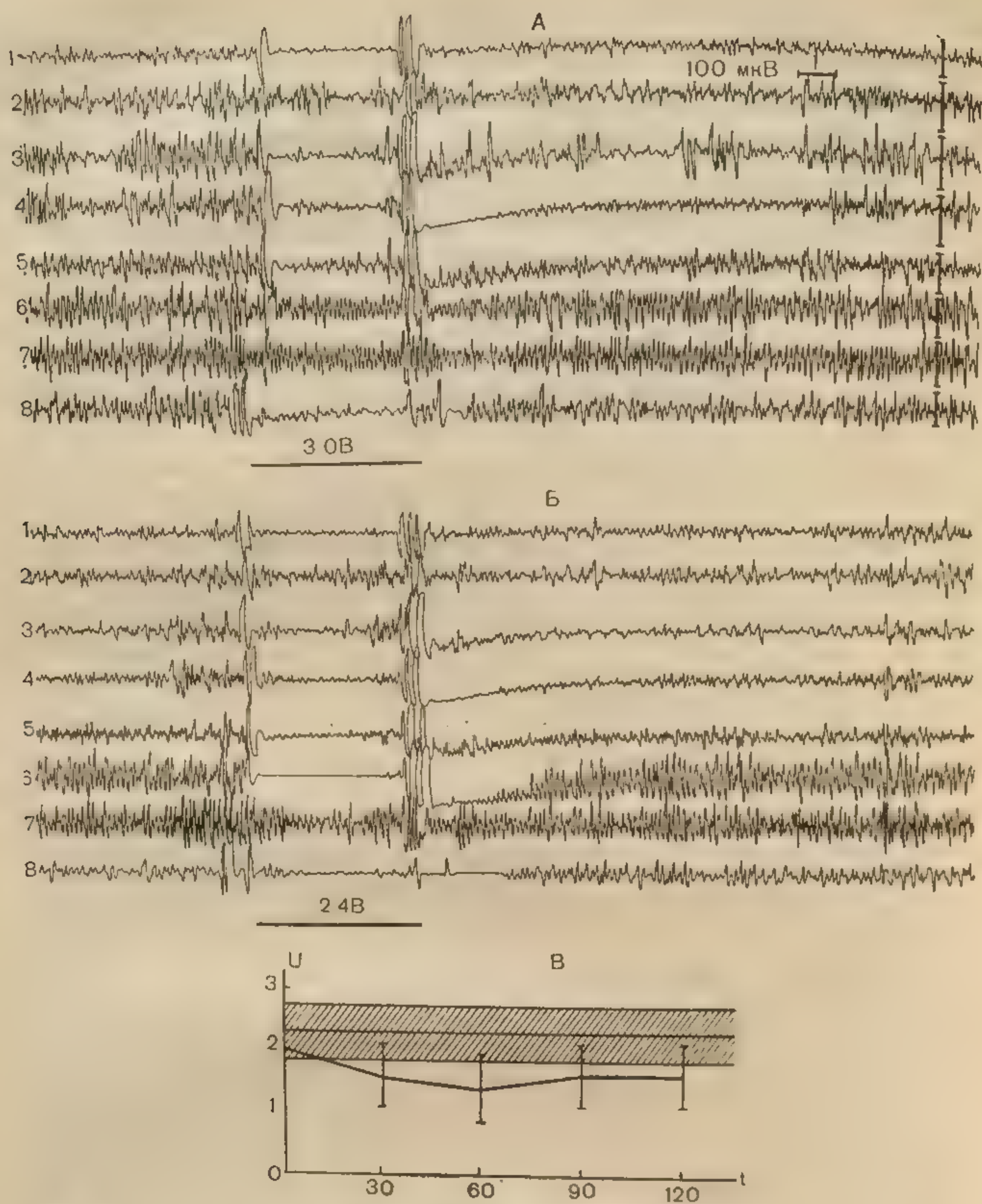


Рис. 8. Пороги раздражения сетчатого образования среднего мозга у контрольной собаки (А) и находящейся в условиях отсроченной реакции (Б).

1 — лобная область коры; 2 — височная область коры; 3 — вентромедиальное ядро подбугорной области; 5 — сосковидные тела; 6 — дорсальный участок морского конька; 7 — вентральный участок морского конька; 8 — сетчатое образование среднего мозга. Прямая линия — период раздражения сетчатого образования. В — динамика порогов возбудимости сетчатого образования во время отсроченных реакций. На ординате — пороги раздражения (в вольтах), на абсциссе — различные периоды отсроченных реакций (в секундах), заштрихованная часть — контроль.

тегрированное поведение. По предположению Douglas, только некоторые из функций сетчатого образования можно считать неспецифическими. Большинство из них вы-

сокоспецифичны и обуславливаются исходными параметрами стимула.

В наших исследованиях (Ю. С. Бородкин, В. А. Крауз, 1972, 1973, 1974; В. А. Крауз, 1974, 1975) при определении функционального состояния сетчатого образования среднего мозга на различных этапах отсроченных реакций было показано снижение порогов раздражения этой структуры у голодных собак на 15—20% по сравнению с исходным фоном, что характеризует достоверное повышение ее возбудимости (рис. 8). У сытых животных, т. е. у собак с низким уровнем пищевой мотивации, уменьшение объема краткосрочной памяти также сопровождалось уменьшением порогов раздражения сетчатого образования среднего мозга, но в этих опытах возбудимость структуры увеличивалась не более чем на 10—15%.

При исследовании эффектов высокочастотного раздражения сетчатого образования среднего мозга, как и других структур, на краткосрочную память голодных собак стимуляцию его производили в период отсроченных реакций через 5—20 с после выключения сигнала, обуславливающего подход животного к одной из трех кормушек. Пороговое воздействие на это мозговое образование током с параметрами, способствующими появлению у животных четкой ориентировочной реакции, сопровождающейся на ЭЭГ выраженной реакцией активации, приводило в ряде случаев к снижению максимального времени отсроченных реакций, т. е. к ухудшению памяти. В некоторых экспериментах время отсроченных реакций при этом почти не отличалось от исходного. Поэтому после определения порогов раздражения сетчатого образования напряжение тока снижали на 10—15% и в дальнейшем использовали как показатель минимальной пороговой стимуляции, которая вызывала у собак очень слабую ориентировочную реакцию и кратковременную реакцию активации биоэлектрической активности на ЭЭГ. Раздражение сетчатого образования на уровне среднего мозга в этом случае приводило к статистически достоверному увеличению максимального времени отсроченных реакций, определяемых запоминанием как звуковых, так и световых условных сигналов, в среднем на 79%. Однако такой выраженный позитивный эффект раздражения сетчатого образования на краткосрочную память наблюдался только у животных, обла-

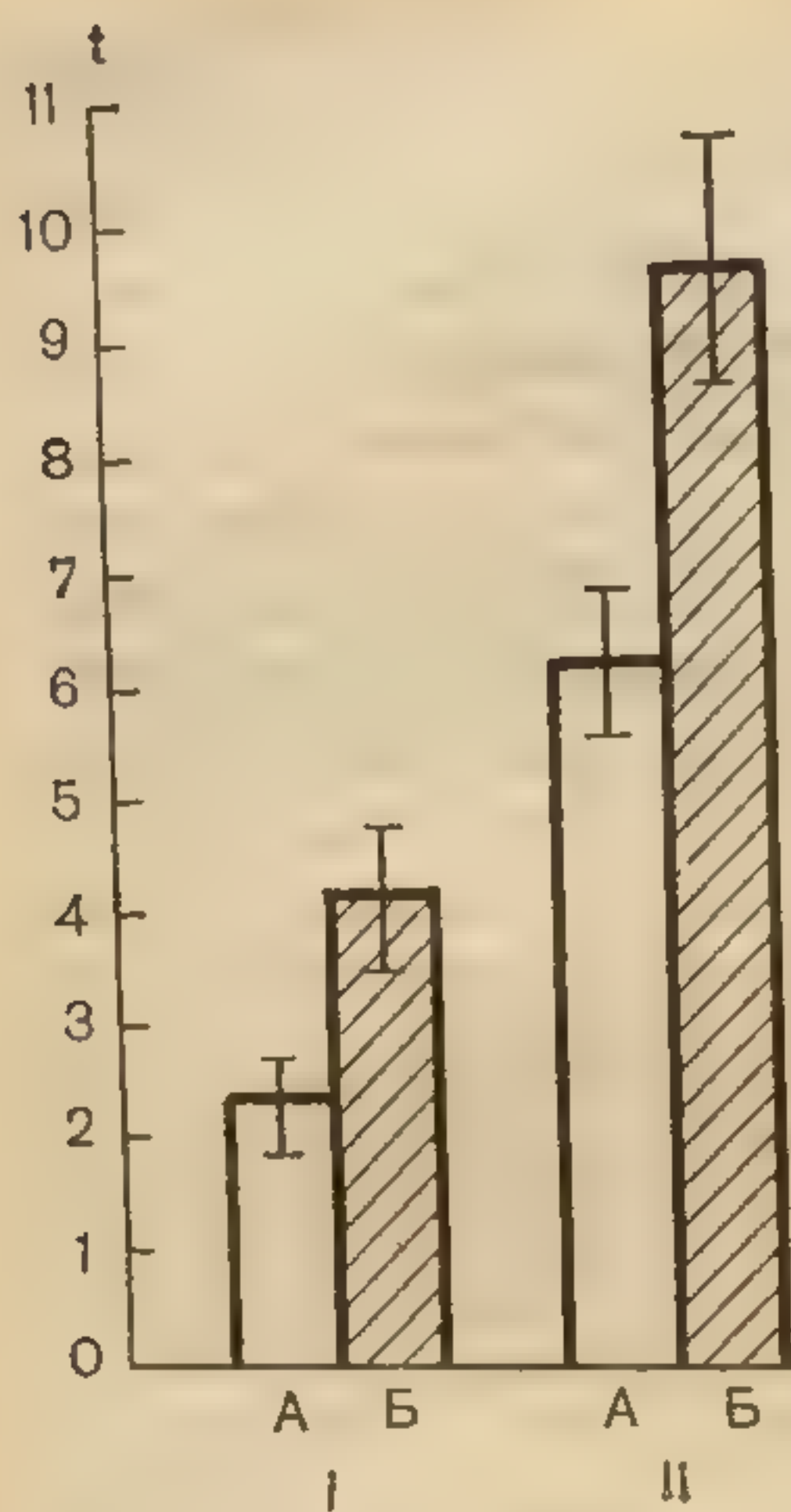


Рис. 9. Продолжительность отсроченных реакций в минутах (t) после предварительного минимального порогового раздражения сетчатого образования среднего мозга у собак, обладающих низким (I) и высоким (II) исходным запоминанием.

раздражителей, уменьшению латентных периодов и времени реакции только у недостаточно обученных животных, с плохо упроченными рефлексам. По мере упрочения последних эффекты раздражения сетчатого образования среднего мозга уменьшались, а на стадии автоматизации условных реакций практически отсутствовали.

Морской конек (гиппокамп). Интегративная деятельность головного мозга в значительной мере определяется нормальным функционированием морского конька, который является основной структурой лимбической системы (Isaacson, 1974). Ему придается важное значение в организации различных процессов высшей нервной деятельности человека и животных. В частности, морской конек рассматривается некоторыми авто-

дающих низкой исходной способностью к запоминанию. Минимальная пороговая стимуляция сетчатого образования среднего мозга у собак, которые имели высокие исходные показатели запоминания, приводила к менее выраженным стимулирующим эффектам. В этих опытах максимальное время отсроченных реакций увеличивалось в среднем на 56% (рис. 9).

В условиях наших экспериментов влияние минимального порогового раздражения сетчатого образования формации среднего мозга на условнорефлекторную деятельность собак в значительной мере зависело от степени упроченности ситуационных условных рефлексов. Результаты этих опытов показали, что слабое раздражение сетчатого образования, производимое в период действия условного сигнала или непосредственно перед включением его, способствует облегчению дифференциации условных раз-

рами как «ворота» в память, ибо его разрушение сопровождается нарушением контекстуального (смыслового) воспроизведения информации (Hirsh, 1974).

Нейроны морского конька полимодальны и имеют чрезвычайно большое количество синаптических контактов, каждый из которых участвует в разнообразных реакциях и типах поведения (Fod et al., 1970; Bennet, 1971). В частности, ряд авторов прослеживают тесную связь морского конька с ориентировочным рефлексом и направленным вниманием (О. С. Виноградова, 1965; Е. Н. Соколов, 1970; М. М. Хананашвили, 1972). Исходя из этого, О. С. Виноградова (1970) пришла к выводу, что морской конек является детектором новизны сигналов, которые независимо от их биологического значения оцениваются сосковидными телами, передними ядрами (зрительного) бугра и корой больших полушарий. Однако по своему функциональному значению различные поля нейронов морского конька неоднородны (О. С. Виноградова и др., 1971, 1972; Ю. С. Бородкин и др., 1972; О. С. Виноградова, 1973; Yanagihara et al., 1971; Segal et al., 1973, и др.). Так, по мнению О. С. Виноградовой, поле СА₃ морского конька является ключевой структурой в системе регистрации информации, ибо она осуществляет функцию компарации, т. е. сравнения, сигналов в двух афферентных входах (через перегородку и височную область коры мозга). При действии нового стимула сигнал поступает в поле СА₃, по-видимому, только через перегородку из ретикулярной формации. В отличие от этого кортикальный сигнал, идущий от височной области новой коры с переключением в извилине пояса, формируется постепенно при условии повторения раздражений. Выход информации в последующую цепь лимбических образований осуществляется через поле СА₁. В случае совпадения сигналов в обоих входах реакция нейронов поля СА₃ прекращается, что совпадает по времени с угашением ориентировочного рефлекса и формированием энграммы памяти.

В обычных условиях морской конек принимает участие в торможении ориентировочного рефлекса и в оптимизации внимания. Разрушение его вызывает у животных длительную ориентировочную реакцию, что мешает им сосредоточить свое внимание на определенном объекте и правильно выполнить поставленную задачу (Л. Г. Воронин, 1968; А. Р. Лурия, 1973; Crowne et al.,

1969; Drischel, 1972). Все это в значительной степени затрудняет процесс формирования энграмм. При совпадении условного и безусловного возбуждения морской конек может быть местом формирования временной связи. В этом случае торможение, осуществляемое морским коньком, включается только в том случае, когда ориентировочный рефлекс становится помехой образования этой связи (Л. Г. Воронин, 1968). Однако замыкательные функции морского конька несовершенны. Любое повреждение или разрушение его приводит к выраженным нарушениям условнорефлекторной деятельности и процессов обучения (Р. И. Кругликов, 1971; Л. П. Латаш, 1972; Л. С. Гамбарян и др., 1973; Olds, 1972). У животных с разрушенным морским коньком нарушается сравнительная оценка биологической значимости стимула, что не дает возможности животному правильно реагировать на сигнал в ситуации принятия решения (Olton, 1972). Крысы при нарушении целостности морского конька значительно хуже обучаются в сложном лабиринте (Wiposig et al., 1973). У них нарушается выработка активных и пассивных реакций избегания (Best et al., 1973; Glick et al., 1973). Подобный эффект наблюдается не только после разрушения этой структуры, но и после изоляции ее от других образований ЦНС, тесно связанных с ним.

Однако такие животные могут хорошо обучаться простой дифференцировке, например, двух стимулов при одновременном их предъявлении. Причем некоторые поведенческие реакции у животных с удаленным морским коньком могут протекать даже лучше, чем у интактных. К ним относятся некоторые формы активного избегания, обучения нажатия на рычаг и другие (Douglas, 1973). По мнению этого автора, обучение животных с разрушенным морским коньком не отличается от интактных в тех случаях, когда торможение принципиально необходимо. Напротив, когда оно является негативным фактором в процессе обучения, то такие животные имеют лучшие показатели, чем неоперированные. По-видимому, морской конек способствует лишь облегчению ассоциативного обучения. Действительно, разрушение его у животных с прочно выработанными условными рефлексам не нарушает ассоциативных реакций (Н. А. Тартыгин, 1966; Т. П. Семенова, 1969; Н. И. Вавилова, 1969, 1971; Л. С. Гамбарян и др., 1973). При удалении морского

конька страдают только прочно выработанные рефлекс-
сы на время. Они полностью исчезают и не восстанавли-
ваются даже после двухлетней тренировки. В связи с из-
ложенным выше Т. А. Меринг и Е. И. Мухин (1971)
пришли к заключению, что морской конек принимает
также участие в механизмах запоминания отсчета вре-
мени. Скорее всего данная структура принимает участие
не только в момент обучения, но играет не менее важ-
ную роль в сохранении уже выработанных навыков.
В любом случае авторы отмечают временное выпадение
ранее выработанных условных рефлексов при очаговых
разрушениях морского конька, в частности у обезьян
(Т. Г. Урмангеева, А. Ф. Сысоева, 1972). Как подчерки-
вают данные авторы, нормализация функционального
состояния обычно приводила в этих экспериментах к
восстановлению рефлекторного стереотипа без специ-
альной тренировки, т. е. следы прошлых событий сохра-
нялись, но не воспроизводились. Основываясь на этих и
других данных, Т. Г. Урмангеева и А. Ф. Сысоева пред-
полагают, что роль морского конька в процессах долго-
временной памяти связана прежде всего с воспроизведе-
нием прошлого опыта.

Нарушение целостности морского конька сопровождается
отклонениями в краткосрочной памяти (И. С. Берита-
швили, 1968; Л. П. Латаш, 1968; Л. Т. Попова, 1972;
Milner, 1973). В частности, грубые нарушения процессов
краткосрочной памяти отмечаются у обезьян, которым
удаляли морской конек, собак и крыс (М. М. Нуцубидзе,
1969; Stepien et al., 1960; Walker et al., 1973; Dawson
et al., 1973). Стойкие нарушения памяти по типу синдро-
ма Корсакова отмечаются и у больных после двусторон-
него удаления морского конька (Penfield, 1968; Turner,
1969). Однако, несмотря на большой клинический и экс-
периментальный материал, полученный различными ис-
следователями, до сих пор имеются лишь смутные пред-
ставления относительно факторов, лежащих в основе
дефектов краткосрочной памяти при удалении или раз-
рушении морского конька. В этом отношении большой
интерес представляют работы многих исследователей, в
которых изучалось влияние раздражения морского конь-
ка на краткосрочную память, обучение и прочно выра-
ботанные условные рефлексy. Нарушения памяти на со-
бытия, непосредственно предшествующие воздействию,
при электростимуляции морского конька у человека вы-

явлены Н. П. Бехтеревой с соавт. (1967, 1968). Тормозные эффекты раздражения морского конька на краткосрочную память животных описаны в монографиях и статьях М. А. Нуцубидзе (1969), Н. Н. Дзидзишвили и А. А. Унгиадзе (1972, 1974), Л. С. Гамбаряна, И. Н. Коваль (1973), Lidsky, Slotnick (1971), Milner (1973) и др.

Наряду с тормозными эффектами, раздражение морского конька может приводить и к противоположным результатам, т. е. к облегчению обучения (Kson et al., 1969; Destrade et al., 1973). По-видимому, такая противоречивость в результатах объясняется функциональной неоднозначностью различных полей и отделов морского конька. Нарушение процессов обучения и условнорефлекторной деятельности наиболее выражено при разрушении дорсального, но не вентрального отдела этой структуры (Andy et al., 1968). Однако реакция пассивного избегания у крыс, напротив, хуже вырабатывается при нарушении целостности вентральной части морского конька, а не дорсальной (Hankins et al., 1972). Так, раздражение вентрального участка морского конька оказывает стимулирующее влияние на краткосрочную память, тогда как стимуляция дорсальной области его приводит к тормозным эффектам (В. А. Крауз, 1974; Н. Н. Дзидзишвили и др., 1974). Дифференцированное влияние на процессы обучения и памяти проявляют даже различные зоны дорсального и вентрального отдела морского конька (Mc Gaugh, 1972). Вместе с тем неясно, как изменяется функциональное состояние различных его областей, какова функциональная организация морского конька и его взаимоотношение с другими структурами головного мозга в процессах формирования энграмм.

Как показали наши эксперименты (Ю. С. Бородкин, В. А. Крауз, 1973; В. А. Крауз, 1972, 1974, 1975), минимальное пороговое раздражение дорсального участка морского конька в области поля СА₁ сопровождалось кратковременной ориентировочной и электроэнцефалографической реакцией активации. Если же стимулирующий электрод локализовался в полях СА₃ и СА₄, аналогичное раздражение структуры приводило к развитию у собак тормозных поведенческих эффектов, которые проявлялись общей заторможенностью, дремотным состоянием и сопровождалось появлением на ЭЭГ ряда образований головного мозга медленных высокоамплитудных волн и одновременным исчезновением тета-ритма в мор-

ском коньке. Минимальная пороговая стимуляция (3—4,5 В) вентрального участка морского конька практически всегда обуславливала появление сравнительно длительных ориентировочных реакций и реакции активации на ЭЭГ.

При незначительном увеличении силы раздражающего тока (в дальнейшем мы будем называть его пороговым в отличие от минимальных пороговых величин) в биоэлектрической активности дорсального и вентрального морского конька обычно регистрировались разряды последействия, которые часто распространялись в другие образования мозга. Сразу же после окончания реакции последействия морского конька или в конце ее у большинства животных появлялись реакция беспокойства, нецеленаправленные движения головы, увеличивалась двигательная активность. В 15% реакции последействия были бессимптомными, причем в данном случае следовые разряды были кратковременными и регистрировались только в дорсальном участке морского конька. После окончания этих разрядов у собак развивалось дремотное состояние, которое сопровождалось выраженной гиперсинхронизацией на ЭЭГ.

Результаты, полученные при исследовании функционального состояния морского конька в процессах краткосрочной памяти, показывают, что возбудимость дорсальной и вентральной части его изменяется неодинаково. При определении на различных стадиях отсроченных реакций порогов раздражения поля СА₃ дорсального участка морского конька оказалось, что возбудимость этой зоны снижается (рис. 10). При этом у собак с высоким уровнем пищевой мотивации, определяющим более длительное запоминание, пороги стимуляции повышались в среднем на 21%, а у сытых животных — на 17%. Однако в этих опытах уровень возбудимости поля СА₁ дорсального участка морского конька у животных той и другой группы изменялся недостаточно. У сытых и голодных собак при предъявлении тестов на краткосрочную память не наблюдалось существенных сдвигов и в функциональном состоянии вентрального участка морского конька, хотя у собак с высокой пищевой мотивацией отмечалась некоторая тенденция к снижению порогов раздражения этого образования.

При изучении влияния высокочастотной электростимуляции морского конька на краткосрочную память, вы-

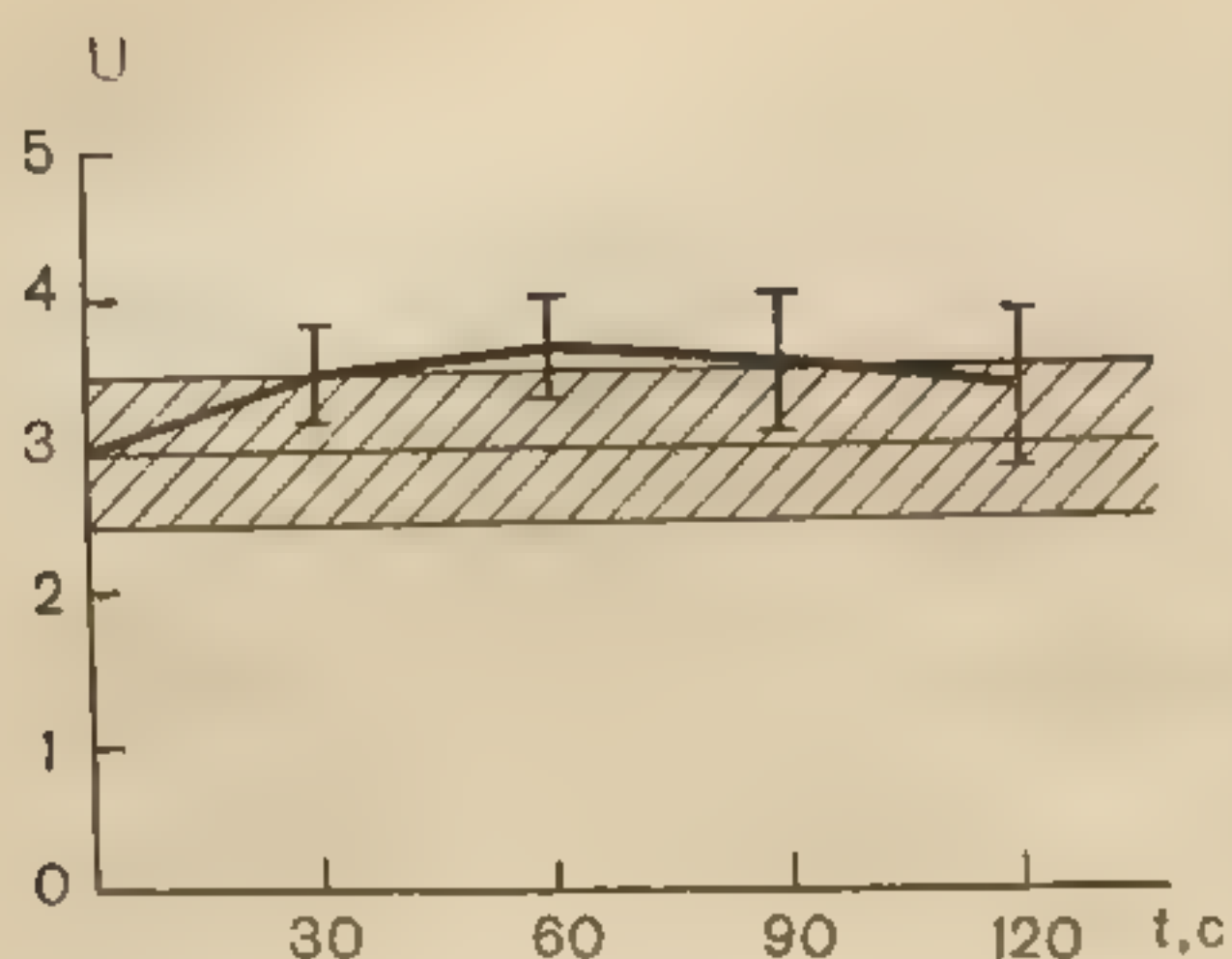


Рис. 10. Динамика порогов возбудимости дорсального участка морского конька (поле СА₃) во время отсроченных реакций у собак с высоким уровнем пищевой мотивации. На ординате — пороги раздражения (в вольтах); на абсциссе — различные периоды отсроченных реакций (в секундах). Заштрихованная часть — контроль.

ралльного участка морского конька, которое вызывало на ЭЭГ реакцию активации биоэлектрической активности, обуславливало улучшение краткосрочной памяти. При этом у собак с высоким уровнем запоминания отсроченные реакции повышались в среднем на 19%, а у животных с низкими исходными данными — на 35% (рис. 11). Однако в случае регистрации на ЭЭГ разрядов последствия, вызванных пороговым раздражением как вентрального, так и дорсального участков морского конька, у собак обеих групп отмечалась выраженная амнезия.

Пороговая стимуляция дорсальных и вентральных участков этой структуры способствовала также ухудшению долговременной памяти. Наличие разрядов последствия на ЭЭГ, обусловленных раздражением морского конька непосредственно перед включением и во время действия условного сигнала, приводило в этих опытах к торможению ранее выработанных ситуационных условных рефлексов, которое продолжалось у различных животных от 40—60 с до нескольких минут. Временное, но менее выраженное выпадение автоматизированных условных реакций наблюдалось у собак и при минимальном пороговом раздражении (не вызывающем разрядов

яснилось, что минимальное пороговое раздражение дорсального участка морского конька, особенно в области полей СА₃ и СА₄, способствует резкому, а иногда и полному сокращению максимального времени отсроченных реакций. В этих опытах время запоминания уменьшалось на 80—95% при локализации стимулирующих электродов в нижних областях дорсального участка морского конька и на 60—70% в случае расположения их в верхних зонах структуры. Напротив, аналогичное раздражение вент-

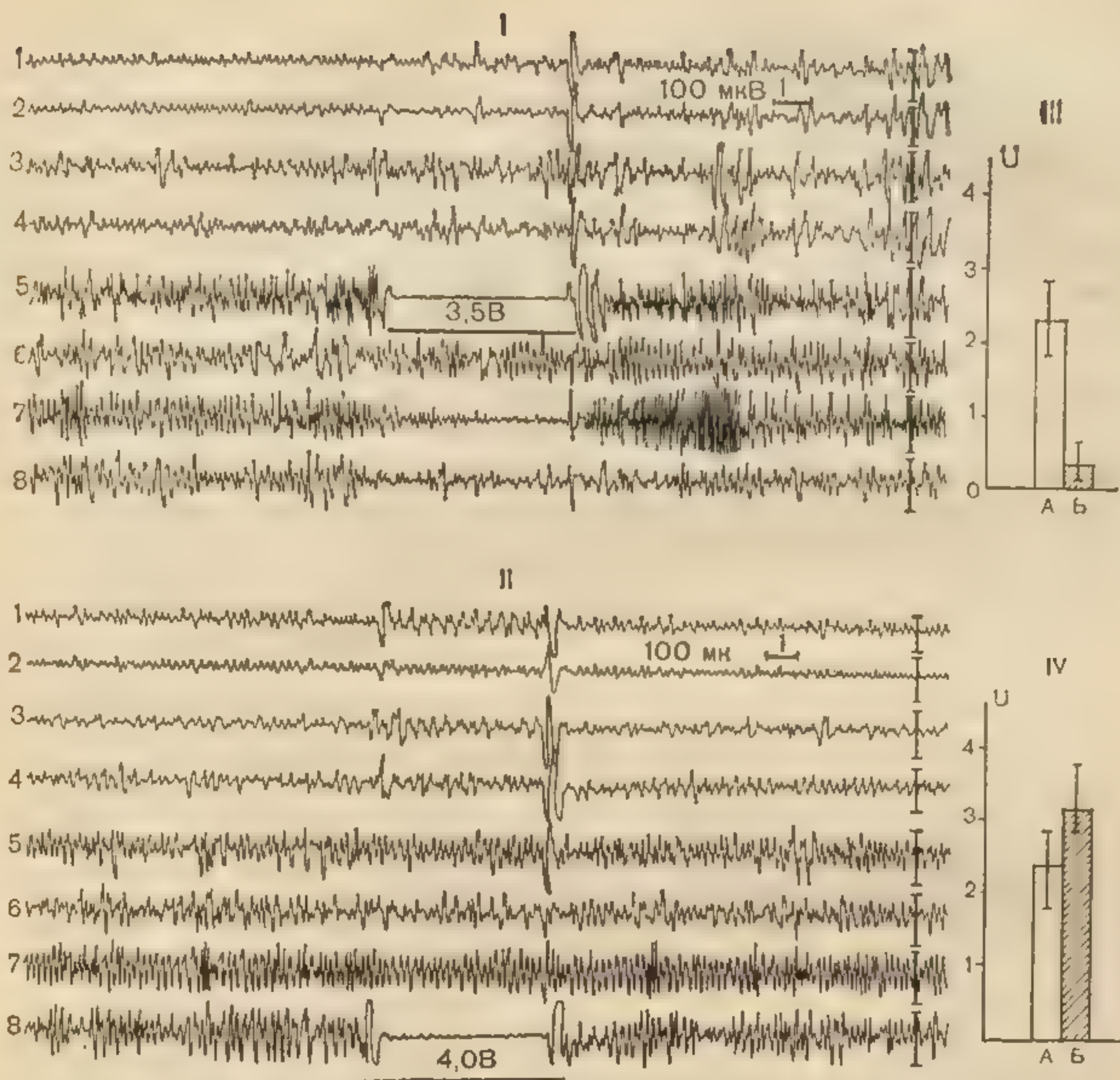


Рис. 11. Влияние минимального порогового раздражения дорсального (I, III) и вентрального (II—IV) участков морского конька на продолжительность отсроченных реакций (в минутах) у собак, обладающих низким уровнем исходного запоминания.

I и II — ЭЭГ-реакции; 1 — лобная область коры справа; 2 — лобная область коры слева; 3 — затылочная область коры справа; 4 — височная область коры справа; 5 — дорсальный участок морского конька справа; 6 — вентральный участок морского конька справа; 7 — дорсальный участок морского конька слева; 8 — вентральный участок морского конька слева. Прямая линия — период раздражения структур.

последствия) дорсального участка морского конька, в основном в поле СА₃. В противоположность этому слабая высокочастотная стимуляция вентральной области морского конька, не оказывая существенного влияния на прочные рефлексy, способствовала облегчению условно-рефлекторной деятельности у недостаточно обученных собак. При этом отмечалось снижение латентных периодов и уменьшение времени побежки к кормушке.

Сосковидные (мамиллярные) тела. Одной из наименее решенных проблем физиологии головного мозга является вопрос о функциональном назначении

сосковидных тел. Существует ряд гипотез, согласно которым с сосковидными телами связана регуляция состояния сна и бодрствования, следовых явлений, процессов обучения, памяти и эмоционального поведения (А. В. Вальдман и др., 1969; О. Г. Баклаваджян, 1969, 1971; А. М. Вейн, 1972; Е. А. Громова, 1971, 1973; О. С. Виноградова, 1973; Kawatuga et al., 1961). Повидимому, можно сказать, что основным проявлением активности нейронов сосковидных тел являются строго приуроченные ко времени действия раздражителя физические (быстрые) ответы, которые играют важную роль в динамических изменениях активности нейронов ревербирующей цепи, обуславливающих формирование следового процесса (В. Ф. Коновалов, О. С. Виноградова, 1970). Эти авторы связывают функцию сосковидных тел с тонкими механизмами сенсорной памяти, особенно с краткосрочной ее стадией. Прослеживается тесная связь между повреждениями сосковидных тел и их проводящих путей с синдромом Корсакова, когда при полном сохранении долговременной памяти происходит нарушение памяти на недавние события (А. М. Вейн и др., 1973; А. Р. Лурия, 1974; Л. Т. Попова и др., 1974).

Однако следует отметить, что исследования на животных с повреждением или раздражением этих образований являются относительно немногочисленными, а в ряде случаев и противоречивыми. В частности, повреждение сосковидных тел у обезьян сопровождается нарушением кратковременной памяти (Ploog et al., 1963). Разрушение этих структур у крыс значительно ухудшало их обучение (Thompson, 1963). В то же время, по данным К. А. Никольской и Ш. К. Сагимбаевой (1974), способность к произвольному обучению у животных с разрушенными сосковидными телами отсутствует вообще, но при пассивном обучении, которое производилось с помощью экспериментатора, для выработки навыка требовалось такое же количество сочетаний, как и у интактных животных. Исходя из этого, авторы пришли к выводу, что при повреждении сосковидных тел страдают только вторичные механизмы памяти, т. е. процессы, связанные с формированием оптимальных энграмм.

Согласно мнению других исследователей, проанализировавших результаты собственных исследований и литературные данные (К. А. Солдатова, Н. А. Тушмалова, 1971), сосковидные тела не принимают непосредствен-

ного участия в сохранении энграмм. По мнению указанных авторов, функция этих образований заключается в обеспечении оптимальной скорости воспроизведения и определяется степенью упроченности условного рефлекса.

В отличие от изложенного выше Е. А. Громова (1971, 1973) и сотрудники (Л. А. Плакхinas и др., 1972, 1973) на основе своих экспериментов с временным выключением функции сосковидных тел пришли к заключению, что данные структуры принимают непосредственное участие в формировании краткосрочной памяти. По их предположению, сосковидные тела имеют существенное значение и в нейродинамических процессах, обуславливающих консолидацию энграмм.

Значительный интерес представляют данные, указывающие на возможное участие сосковидных тел в системе (кора — передние ядра зрительного бугра — сосковидные тела), обладающей способностью сохранять и воспроизводить специфическую сенсорную информацию при наличии тонической (длительной) активности в нейронах лимбико-ретикулярного комплекса. Следовательно, сосковидные тела также могут каким-то образом определять и разграничивать временные характеристики раздражителей и, возможно, принимать участие в механизмах отсчета времени (В. Ф. Коновалов, О. С. Виноградова, 1970).

В наших экспериментах (С. В. Аничков и др., 1974; В. А. Крауз, 1975, 1976) пороговое высокочастотное раздражение (2,5—4 В) сосковидных тел вызывало у собак общую заторможенность, которая сопровождалась появлением медленных высокоамплитудных волн на электрокортикограмме (ЭКoГ) новой коры, извилины пояса, сетчатого образования среднего мозга и других структур подкорки. В биоэлектрической активности дорсального и вентрального участков морского конька при этом отмечалось нарушение тета-ритма и появление нерегулярной активности с большими перепадами амплитуд потенциалов. При снижении силы раздражающего тока на 10—15% у животных проявлялись некоторые элементы ориентировочной реакции (открывание глаз, разворот ушной раковины), но эти изменения в поведении не сопровождались реакцией активации на ЭЭГ.

При исследовании функционального состояния сосковидных тел в процессах краткосрочной памяти у собак

с высоким и низким уровнем пищевой мотивации выяснилось, что возбудимость этих структур существенно не изменялась на различных этапах отсроченного запоминания. У некоторых голодных животных в основном в течение первой минуты отсроченной реакции наблюдалась тенденция к небольшому (до 10%) повышению порогов раздражения, но эти опыты оказались немногочисленными и практически не отразились на общих результатах.

Минимальная пороговая стимуляция сосковидных тел существенно не сказалась и на длительности отсроченных реакций у животных, обладающих низкой исходной способностью к запоминанию. Но у собак второй группы (с высокими показателями краткосрочной памяти) подобное раздражение структуры приводило к сокращению максимального времени отсроченных реакций в среднем на 20%. В случае же раздражения сосковидных образований пороговыми величинами тока, обуславливающими появление на ЭЭГ медленных синхронных биопотенциалов, продолжительность отсроченного запоминания у животных обеих групп уменьшалась более выражено.

В противоположность тормозному влиянию на краткосрочную память пороговое, а также минимальное пороговое раздражение сосковидных тел не оказывало существенного влияния на автоматизированные и менее прочно выработанные (стадия 50 сочетаний) ситуационные условные рефлексы. В данном случае наблюдалось только увеличение времени возвращения животных на стартовую площадку.

Передние ядра зрительного бугра (таламуса), в основном передневентральное ядро, является проекцией сосковидных тел и служит передаточным звеном на пути афферентации от морского конька к коре. Вопрос о функциональной роли этой структуры головного мозга в процессах обучения и памяти не менее ясен, чем вопрос о функциях сосковидных тел. В литературе имеется ряд работ, освещающих только в некоторой степени те или иные стороны этого вопроса. Так, например, Т. С. Степанова и К. В. Грачев (1971) приводят материалы, касающиеся некоторых особенностей фоновой и вызванной импульсной активности нейронов передних ядер (зрительного) бугра у человека. Авторы отметили циклические колебания активности, которые

имели системный характер и являлись, по их мнению, отражением каких-то распространенных процессов, сопровождающих переработку информации. В свою очередь в экспериментах установлено (О. С. Виноградова и др., 1972; О. С. Виноградова, 1973), что активность нейронов передневентрального ядра обладает преимущественно физическим типом реакций. Однако эти нейроны функционируют в высшей степени избирательно. Они активно реагируют на одни раздражители, хуже — на другие и совсем не отвечают на третьи. При этом избирательность реакций проявляется даже в пределах одних и тех же раздражителей в зависимости от их параметров. Данные Disterhoft и Olds (1972), которые изучали у крыс клеточную активность различных, в том числе и передних, ядер зрительного бугра, свидетельствуют об их важной роли в обучении. На участие передневентрального ядра зрительного бугра в обучении и условнорефлекторной деятельности указывают также опыты John и Killam (1959), которые зарегистрировали биоэлектрическую активность этой и других структур головного мозга у кошек в процессе выработки и угашения реакции избегания.

Согласно данным Olds (1959), электрическое раздражение различных зон зрительного бугра ухудшает обучение крыс при пищевом подкреплении, а стимуляция их на фоне прочно выработанного рефлекса не влияет на него. При аналогичной стимуляции этой структуры у человека наблюдаются реакция пробуждения, эмоциональные вспышки, возникают вегетативные симптомы, а у больных эпилепсией отмечается кратковременное выключение сознания (В. М. Смирнов, 1972). Н. П. Бехтерева с соавт. (1968) и В. М. Смирнов (1972) указывают на ухудшение краткосрочной памяти у людей при раздражении у них передних отделов зрительного бугра. При этом число ошибок при исследовании оперативной памяти было больше, чем в случае стимуляции моторной области коры и морского конька.

Исследование эффектов повреждения переднего зрительного бугра на обучение и условнорефлекторную деятельность кроликов было проведено, в частности, К. А. Солдатовой и Л. С. Магометовой (1972), Л. С. Червовым и К. А. Никольской (1974). В этих опытах до и после разрушения передних ядер зрительного бугра вырабатывался сложный цепной пищедобывательный реф-

лекс. Авторы отмечают, что у животных с удаленными передними ядрами зрительного бугра обучение проходило более успешно, чем в контрольной группе. Так, в первом случае для выработки навыка требовалось 80—90 сочетаний, а во втором — 120—140 сочетаний. Однако при этом существенно нарушалась схема формирования временной связи. Вместе с тем было показано, что повреждение данной структуры на стадиях упрочения навыка до 120, 250 и 500 сочетаний условного и безусловного сигналов не отражалось ни на сохранении, ни на воспроизведении его. Как полагали К. А. Солдатов и Л. С. Магометова (1972), передние ядра зрительного бугра играют важную роль в формировании последовательных связей между раздражителями в цепном условном рефлексе. Разрушение этой структуры, по мнению Л. С. Червова и К. А. Никольской (1974), отражается только на вторичных механизмах памяти, связанных с оптимизацией энграмм, и не влияет на фиксацию, сохранение и воспроизведение их.

В наших опытах (В. А. Крауз, 1975, 1976) при минимальном пороговом раздражении (2,5—4 В) передних ядер зрительного бугра в поведении собак регистрировалась ориентировочная реакция, которая сопровождалась на ЭЭГ активацией биоэлектрических ритмов. Незначительное увеличение амплитуды раздражающего тока приводило к развитию у животных выраженной реакции тревоги, беспокойства. В этом случае на ЭЭГ отмечались уже сравнительно кратковременные (10—15 с), но широко иррадирующие разряды последствий.

Исследование функционального состояния передних ядер зрительного бугра в различные периоды отсроченных реакций у собак с разным уровнем исходного запоминания не выявило каких-либо сдвигов возбудимости структуры. При этом пороги раздражения ее при предъявлении тестов на краткосрочную память практически не изменялись как у животных с высокой, так и у животных с низкой пищевой мотивацией.

Однако минимальная пороговая стимуляция передних ядер зрительного бугра способствовала резкому уменьшению продолжительности отсроченных реакций. Раздражение структуры, производимое после выключения звукового или светового условного сигнала, приводило в этих экспериментах к сокращению отсроченного запоминания у собак с высоким и низким исходным

уровнем его в среднем
62% соответственно (1972)
Вместе с тем
стимуляция передних ядер
зрительного бугра не оказывала
существенного влияния на
сформированные ситуационные
ловные рефлексы. Однако
достаточно обученных жи
на стадии 50 сочетаний усл
и безусловного сигналов р
жение этого образования
словляло повышение л
ных периодов и времени ре
а в ряде опытов наблю
выпадение условных реакц
Извилины пояса
бическая кора). В
звеном лимбической систем
ляется извилина пояса, к
рассматривается в наст
время как конечный адрес
формации, предварительно
батываемой расположе
структурами основной ли
ской системы.
Многие исследователи,
няющие роль извилины п
процессах обучения и п
производили разрушения и
рическую стимуляцию эт
разования. Так, например, п
повреждение извилины поя
работки активной реакции
Pegachio (1965), которые
рацию, не отмечали влия
обучения — активный реак
рушение извилины пояса
шение подавления пояса
Mc Mullen, 1973). В пасс
выполненных на кошках,
не отражалось на пассивн
шалось активное избега
с соавт. (1962), уда

уровнем его в среднем на 82 и 68% соответственно (рис. 12).

Вместе с тем аналогичная стимуляция передних ядер зрительного бугра не оказывала существенного влияния на автоматизированные ситуационные условные рефлексы. Однако у недостаточно обученных животных на стадии 50 сочетаний условного и безусловного сигналов раздражение этого образования обусловливало повышение латентных периодов и времени реакций, а в ряде опытов наблюдалось выпадение условных реакций.

Извилины пояса (лимбическая кора). Высшим звеном лимбической системы является извилина пояса, которая рассматривается в настоящее время как конечный адресат информации, предварительно обрабатываемой расположенными структурами основной лимбической системы.

Многие исследователи, выясняющие роль извилины пояса в процессах обучения и памяти, производили разрушения и электрическую стимуляцию этого образования. Так, например, в опытах Thomas и Otis (1958) повреждение извилины пояса приводило к нарушению выработки активной реакции избегания у крыс. Lubar и Pegachio (1965), которые производили аналогичную операцию, не отмечали влияния повреждения на процесс обучения — активной реакции избегания у кошек. Разрушение извилины пояса у мышей обусловливало нарушение подавления пассивного избегания (Slotnick, Mc Mullen, 1973). В экспериментах Mc Cleary (1961), выполненных на кошках, повреждение этой структуры не отражалось на пассивной реакции, но при этом нарушалось активное избегание. Согласно данным Pribram с соавт. (1962), удаление извилины пояса у обезьян не

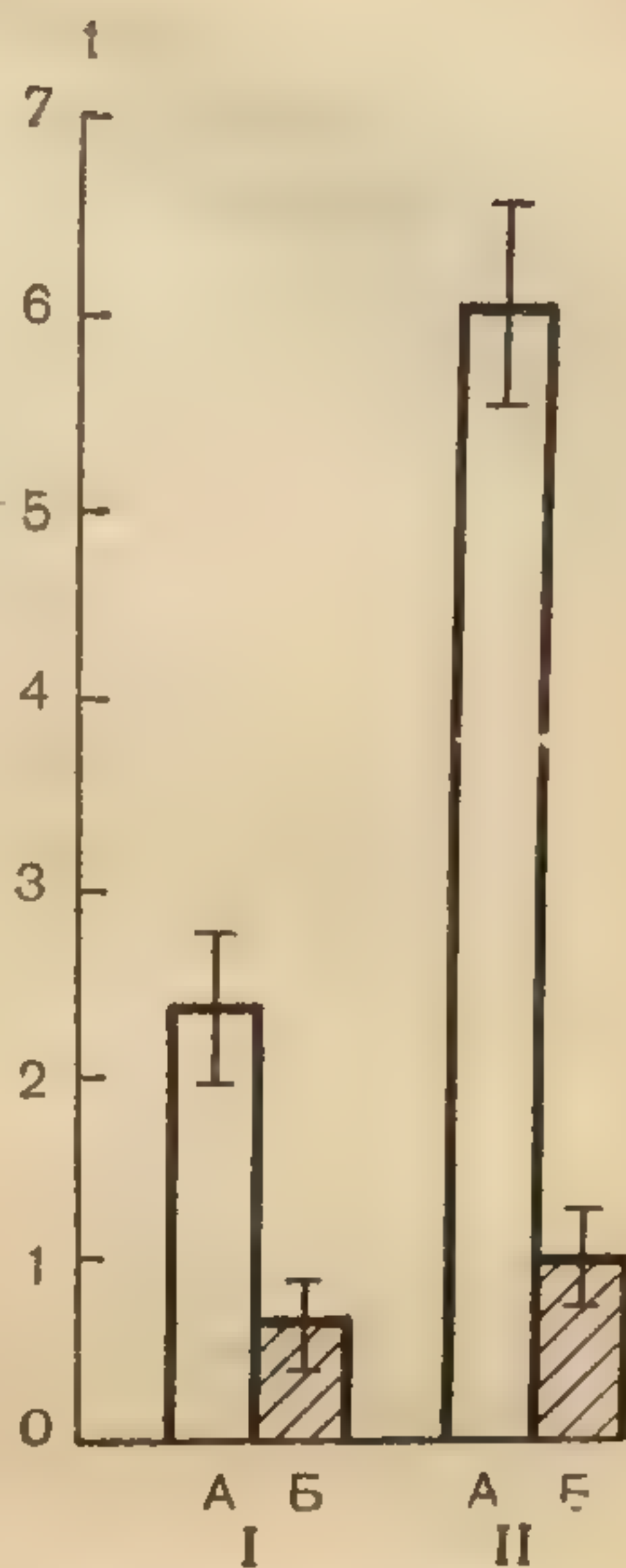


Рис. 12. Влияние минимального порогового раздражения передних ядер зрительного бугра на длительность отсроченных реакций (в минутах) у собак с низкими (I) и высокими (II) исходными показателями его.

A — контроль; Б — опыт.

приводило к нарушениям кратковременной памяти. Напротив, опыты, выполненные на кошках в руководимой Т. Н. Ониани лаборатории (М. Г. Коридзе, 1968; М. Г. Коридзе, Т. Н. Ониани, 1972), показали резкое ухудшение краткосрочной памяти как при тотальном, так и при изолированном повреждении разных областей извилины пояса. Вместе с тем у этих животных не нарушался процесс обучения при пищевом подкреплении и не страдала выработанная до операции дифференциация условного пищевого поведения. Последняя не изменялась и при раздражении электрическим током различных зон лимбической коры, но в этом случае авторы не наблюдали каких-либо существенных сдвигов в уровне краткосрочной памяти, обусловленной максимальным временем отсроченных пищевых реакций.

Оттажа и Fedio (1972), исследовавшие непосредственное и отсроченное запоминание вербального материала и сложных зрительных стимулов у больных с имплантированными электродами, выявили грубые нарушения памяти на словесные стимулы при раздражении электрическим током извилины пояса в левом, но не в правом полушарии. Раздражение извилины пояса у крыс током, вызывающим тонико-клонические судороги длительностью 10—15 с, не нарушало инструментального пищевого условного рефлекса, который использовали в качестве условнорефлекторной модели памяти в виде положительной эмоциональной условной реакции (Mc Ingre, 1970). Однако, согласно данным Л. Н. Гавриловой (1974), эффекты стимуляции передней части извилины пояса зависят и от уровня пищевой мотивации. Автором было установлено, что одновременное раздражение поля 24 извилины пояса и дорсомедиального ядра зрительного бугра у собак приводит к снижению уровня протекания условнорефлекторного слюноотделения в случае предварительного двухдневного голодания.

Таким образом, анализ литературы показывает, что вопрос о роли и участии различных структур большого лимбического круга (морской конек — сосковидные тела — передние ядра зрительного бугра — извилина пояса) в процессах обучения и памяти еще чрезвычайно далек от своего решения.

Основное внимание в данном разделе нашей работы было уделено извилине пояса, которая более тесно связана с лобными долями новой коры. Результаты выпол-

ненных экспериментов показали (В. А. Крауз, 1975, 1976), что минимальное пороговое раздражение этой структуры вызывало в поведении животных слабый ориентировочный рефлекс, который, однако, сопровождался появлением на ЭКГ биопотенциалов возросшей амплитуды. При пороговом раздражении лимбической коры, которое обуславливало появление в ней, а также в лобной коре разрядов последствия длительностью 5—10 с, животные были насторожены, у них наблюдалась оборонительная реакция с элементами беспокойства.

При определении возбудимости извилины пояса во время отсроченных реакций оказалось, что пороги ее раздражения существенно не изменяются по сравнению с исходными и не зависят от уровня пищевой мотивации у животных. В этих опытах при предъявлении тестов на краткосрочную память у голодных и сытых собак можно было вызвать те же, что и в норме, поведенческие и электроэнцефалографические реакции, обусловленные раздражением лимбической коры исходными параметрами тока.

В наших экспериментах минимальное пороговое высокочастотное раздражение этого образования не влияло на краткосрочную память животных с различной способностью к запоминанию. В случае же регистрации на ЭЭГ сравнительно локальных кратковременных следовых разрядов, вызванных пороговой электростимуляцией извилины пояса, максимальное время отсроченных реакций резко сокращалось. Но подобное раздражение структуры практически не отражалось на условнорефлекторной деятельности собак, у которых предварительно были выработаны прочные реакции. Однако на стадии непрочных ситуационных условных рефлексов аналогичная стимуляция приводила к тормозным эффектам. Если же раздражение извилины пояса не сопровождалось разрядами последствия, эти рефлексy существенно не страдали.

Подбугорная область, или гипоталамус (латеральная и медиальная зоны). Средний мозг, в состав которого входит подбугорная область, принимает активное участие в фильтрации и интеграции сигналов, поступающих в образование переднего мозга (О. Г. Бакаваджян, 1969, 1971; А. М. Вейн, 1972; А. В. Вальдман, М. М. Козловская, 1973; М. И. Козловская, 1974). По-

этому совершенно естественно, что подбугорная область может в значительной степени определить мнестические процессы. Так, например, при исследовании непосредственного и отсроченного воспроизведения цифр и слов у больных с поражениями подбугорья отмечено снижение корковой активности с забыванием намерений, снижение внимания и отвлекаемости (Ю. Кацин, 1970). Одностороннее разрушение латерального участка подбугорной области приводило к полному подавлению ориентировочных реакций, вызываемых контралатеральной стимуляцией зрительной, обонятельной и осязательной систем (Marshall et al., 1971; Turner, 1973). В то же время раздражение электрическим током латеральной области подбугорья приводит к облегчению процессов обучения и условнорефлекторной деятельности (Е. В. Абзианидзе, 1970; Т. Н. Ониани и др., 1972; Coons et al., 1965; Bucther et al., 1969; Huston et al., 1973). Однако процессы обучения и памяти чрезвычайно страдают при повреждении или разрушении латерального отдела подбугорной области. Так, у оперированных крыс тормозится выработка новых или восстановление ранее приобретенных оперантных условных навыков. У них почти полностью исчезают различные виды обучения (Kent et al., 1973). Разрушение вентромедиальной области у собак приводит к нарушению ранее выработанных условных пищевых рефлексов (Rozkowska et al., 1973). Вместе с тем билатеральное разрушение вентромедиального ядра подбугорной области статистически достоверно ускоряло образование условнорефлекторной реакции избегания у крыс (Grossman, 1972). Эти и другие факты, вероятно, указывают на различную роль вентромедиального ядра подбугорной области в организации пищевого и агрессивного условнорефлекторного поведения.

Большинство авторов считают, что участие подбугорной области в процессах обучения и памяти связано прежде всего с определяющей ролью этого образования в механизмах эмоций и мотиваций. Вероятно, подбугорная область организует условия, способствующие реализации потребности организма в соответствующую форму поведения. Основываясь на данных литературы и собственных исследований, Douglas (1973) рассматривает результаты раздражения электрическим током подбугорной области как создание перцептивных и моторных установок, готовности специфического восприятия и дей-

ствия в ответ на специфический стимул. При этом возникшее поведение обеспечивается в необходимой степени эмоциональной подготовкой. В настоящее время можно считать установленным, что в подбугорной области перекрываются различные мотивационные системы. Она принимает участие в формировании состояний голода, страха, полового и агрессивного поведения.

Следовательно, принимая непосредственное участие в регуляции уровня мотивации, которая в свою очередь является важным фактором механизмов формирования энграмм, можно сказать, что подбугорная область играет существенную роль в процессах обучения и памяти. Однако до сих пор неясно, какова функциональная организация латеральной области и вентромедиального ядра подбугорья при различных уровнях запоминания, обусловленных различными факторами.

Согласно нашим данным (В. А. Крауз, 1972, 1975, 1976; Ю. С. Бородкин, 1976), минимальное пороговое раздражение латерального отдела (3—4,5 В) и вентромедиального ядра (2,5—4 В) подбугорной области приводило к развитию у животных ориентировочных реакций, которые сопровождались регистрацией реакций активации биоэлектрических потенциалов на ЭЭГ. Подобные, но более выраженные проявления на ЭЭГ наблюдались и при незначительном повышении амплитуды тока (пороговая стимуляция), но в этом случае у собак отмечались уже специфические поведенческие реакции: пищевая — при раздражении латерального отдела подбугорной области и активно-оборонительная — при стимуляции вентромедиальной зоны.

Изучение функционального состояния латерального отдела подбугорной области у голодных животных в различные периоды отсроченных реакций показало, что возбудимость этой структуры повышается в среднем на 16% независимо от исходного уровня запоминания. У тех же собак в условиях сильного снижения уровня пищевой мотивации процессы краткосрочной памяти не сопровождались какими-либо изменениями в функциональном состоянии этого образования, хотя ЭЭГ его отличалась от нормальной (рис. 13). Наряду с этим порог раздражения вентромедиального ядра подбугорной области в ходе отсроченного запоминания не претерпевал существенных сдвигов у животных как с низким, так и с высоким уровнем мотивации.

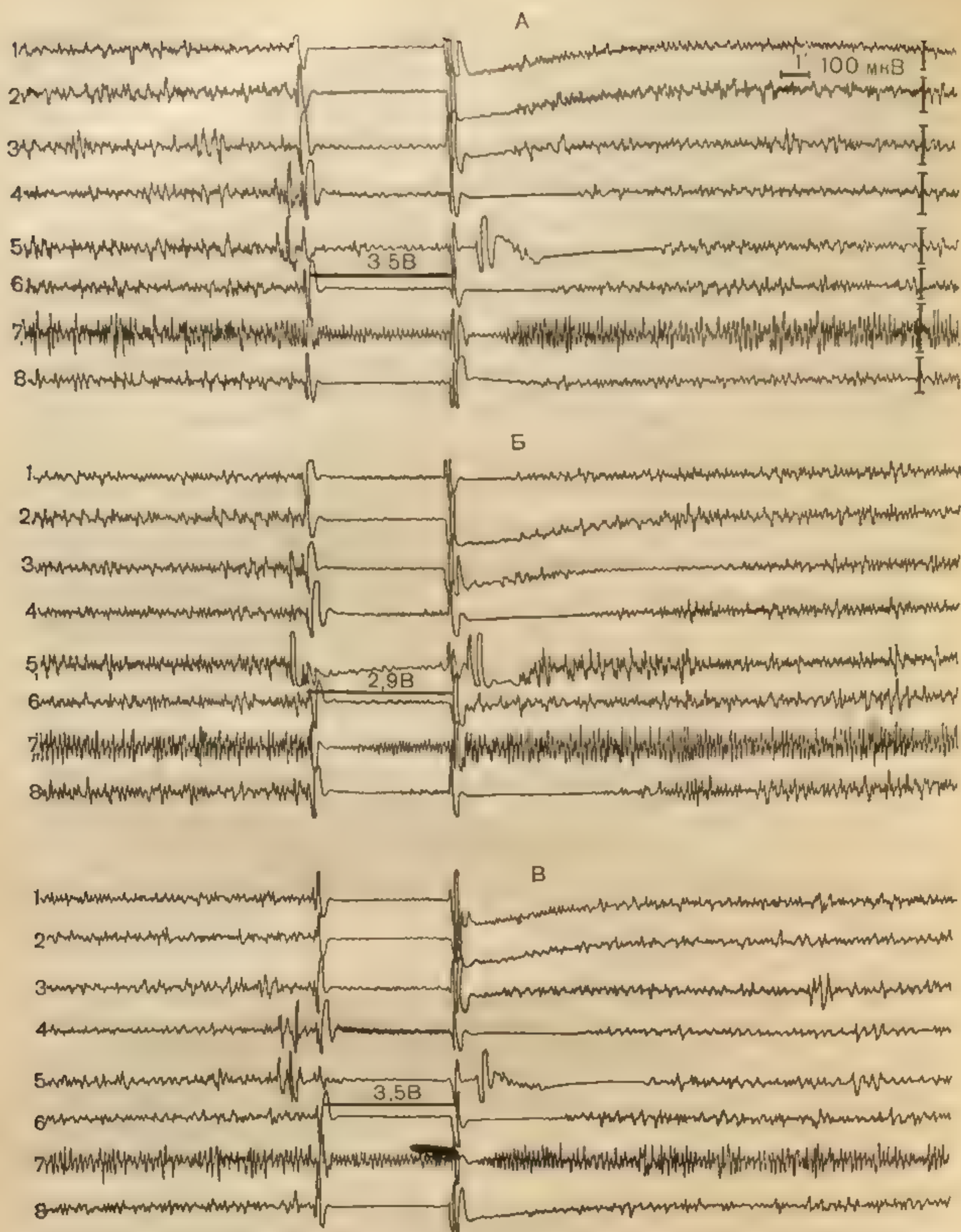


Рис. 13. Пороги возбудимости латерального отдела подбугорной области в процессах краткосрочной памяти у собаки с высоким (Б) и низким (В) уровнями пищевой мотивации.

А — контроль: 1 — лобная область коры; 2 — дорсомедиальная область миндалевидного тела; 3 — базально-латеральная область миндалевидного тела; 4 — вентромедиальное ядро подбугорной области; 5 — латеральный отдел подбугорной области; 6 — передние ядра зрительного бугра; 7 — дорсальный участок морского конька; 8 — сетчатое образование среднего мозга. Прямая линия — период раздражения латерального отдела подбугорной области.

Минимальная пороговая стимуляция латерального и вентромедиального ядра подбугорной области оказывала различные эффекты на краткосрочную память у собак. Так, раздражение латеральной зоны способствовало увеличению продолжительности отсроченных реакций в среднем на 70% у животных с низкой способностью к запоминанию и на 51% у собак с высокими исходными показателями. Аналогичное воздействие на вентромедиальное ядро подбугорной области, напротив, приводило к тормозным эффектам. В этих опытах максимальное время отсроченных реакций у собак, относящихся к первой и второй группам, снижалось на 38 и 63% соответственно.

Результаты наших экспериментов показали также, что слабое раздражение электрическим током латеральной области этого образования способствует улучшению дифференциации условных сигналов и снижению латентных периодов реакций. Однако облегчающий эффект стимуляции латеральной зоны подбугорной области проявлялся только в отношении непрочно закрепленных пищевых ситуационных рефлексов в основном на стадии 50 и реже 100 сочетаний условного и безусловного сигналов. На стадии их автоматизации (150 сочетаний и выше) раздражение структуры в большинстве опытов было неэффективным. В противоположность этому минимальное пороговое раздражение вентромедиального ядра подбугорной области вызывало торможение условнорефлекторной деятельности, которое было особенно заметным у недостаточно обученных животных.

Миндалевидное тело. Согласно современным представлениям, миндалевидное тело имеет непосредственное отношение к восприятию, активному отбору и обработке поступающей информации. Во многих работах с раздражением и разрушением этого образования показана важная роль его в процессах обучения, памяти, в интеграции пищевого и оборонительного поведения.

Повреждение или разрушение миндалевидного тела практически всегда сопровождается нарушением процессов обучения. Например, при разрушении миндалевидных тел обезьяны не способны к выработке обычных условных реакций, при которых выключение света сочеталось с раздражением кожи электрическим током (Bargshaw et al., 1968). Нарушение выработки активного и пассивного избегания наблюдается соответственно у ко-

шек с повреждениями базально-латеральной части миндалевидного тела и у крыс при двустороннем электролитическом разрушении латеральных и базальных ядер миндалевидного тела (Harvath, 1963; Coover et al., 1973).

Эксперименты И. М. Винницкого и Р. Ю. Ильюченка (1973), Р. Ю. Ильюченка (1974) подтверждают наличие тормозных эффектов у крыс с разрушенными миндалевидными телами на выработку и сохранение условной реакции пассивного избегания при выработке ее в одном сочетании. Такая постановка эксперимента позволила выявить прогрессирующее увеличение сохранения навыка от 17 до 58% при тестировании через 24 ч и через неделю после напоминания, т. е. эти факты, как указывают авторы, свидетельствуют о том, что у таких животных энграмма сформировалась, но она не воспроизводится. По мнению Р. Ю. Ильюченка (1974), «...при выключении миндалевидного комплекса не срабатывает программа воспроизведения, связь с которой, а не исключено, что и сама программа, формируется одновременно с образованием следа памяти». Иногда повреждение ядер миндалевидных тел вызывает увеличение только латентных периодов, которое исчезает по мере дальнейших тренировок (Kemble et al., 1970). М. Л. Пигарева (1974) вообще не наблюдала различий в скорости выработки пищевых и оборонительных условных рефлексов у интактных крыс и у животных с разрушенным миндалевидным телом. Однако у таких животных практически не вырабатывалось условнорефлекторное переключение с одного рефлекса на другой, что связывается автором с нарушением баланса различных мотивационно-эмоциональных систем и важной ролью миндалевидного тела в формировании условнорефлекторного переключения.

Тормозные эффекты раздражения миндалевидного тела на обучение крыс пищевому поведению показаны также в работах Gaddard (1964), Olds (1972), Milner (1973) и др. На временное торможение условнорефлекторного выбора кормушек при электрическом раздражении миндалевидного тела у кошек указывают исследования и многих других авторов.

Вместе с тем данные Н. М. Вавиловой (1966) указывали на стимулирующее влияние раздражения миндалевидного тела на проявление двигательно-пищевых условных рефлексов у собак, а в работе Н. В. Зверевой

(1972) подчеркивалась тенденция к улучшению у этих животных условнорефлекторной реакции выбора одной из двух кормушек при введении следовой 30-секундной паузы.

Наряду с исследованиями, в которых изучалась роль миндалевидного тела в процессах обучения и условнорефлекторной деятельности, в литературе имеются работы, указывающие на важную роль этого образования и в регуляции краткосрочной памяти. Наиболее детально этот вопрос был исследован в лаборатории, руководимой Т. Н. Ониани (М. М. Мгалоблишвили, 1971, 1972; Т. Н. Ониани и др., 1972). В опытах на кошках было установлено, что двусторонняя изоляция миндалевидного тела сопровождается значительным укорочением продолжительности отсроченных реакций. Результаты этих экспериментов свидетельствуют также о различном влиянии кортикальных и базальных ядер данной структуры на краткосрочную память. Так, согласно данным М. М. Мгалоблишвили (1972), раздражение кортикального ядра миндалевидного тела приводило к увеличению, а стимуляция базального ядра этого образования — к снижению максимального времени отсроченных реакций. Повреждение этих ядер также оказывало различный эффект: тормозной при разрушении кортикального ядра и облегчающий при повреждении базального ядра.

Таким образом, миндалевидное тело, как и другие структуры лимбической системы, принимает важное участие в процессах обучения и памяти. Однако до сих пор мы не знаем данных о том, как изменяется функциональное состояние различных областей этого образования, какова его функциональная организация в процессах формирования энграмм.

В этом отношении результаты наших опытов (Ю. С. Бородкин, В. А. Крауз, 1974; В. А. Крауз, 1975, 1976) показали, что при минимальном пороговом высокочастотном раздражении (3—4 В) дорсомедиальной области миндалевидного тела у животных регистрируется ориентировочная реакция с элементами пищевого поведения (облизывание, саливация). Пороговая стимуляция этой структуры при повышении амплитуды тока на 10—15% вызывала интенсивную ориентировочно-поисковую реакцию. Однако в том и в другом случае на ЭЭГ отмечалась активация биоэлектрических ритмов, кото-

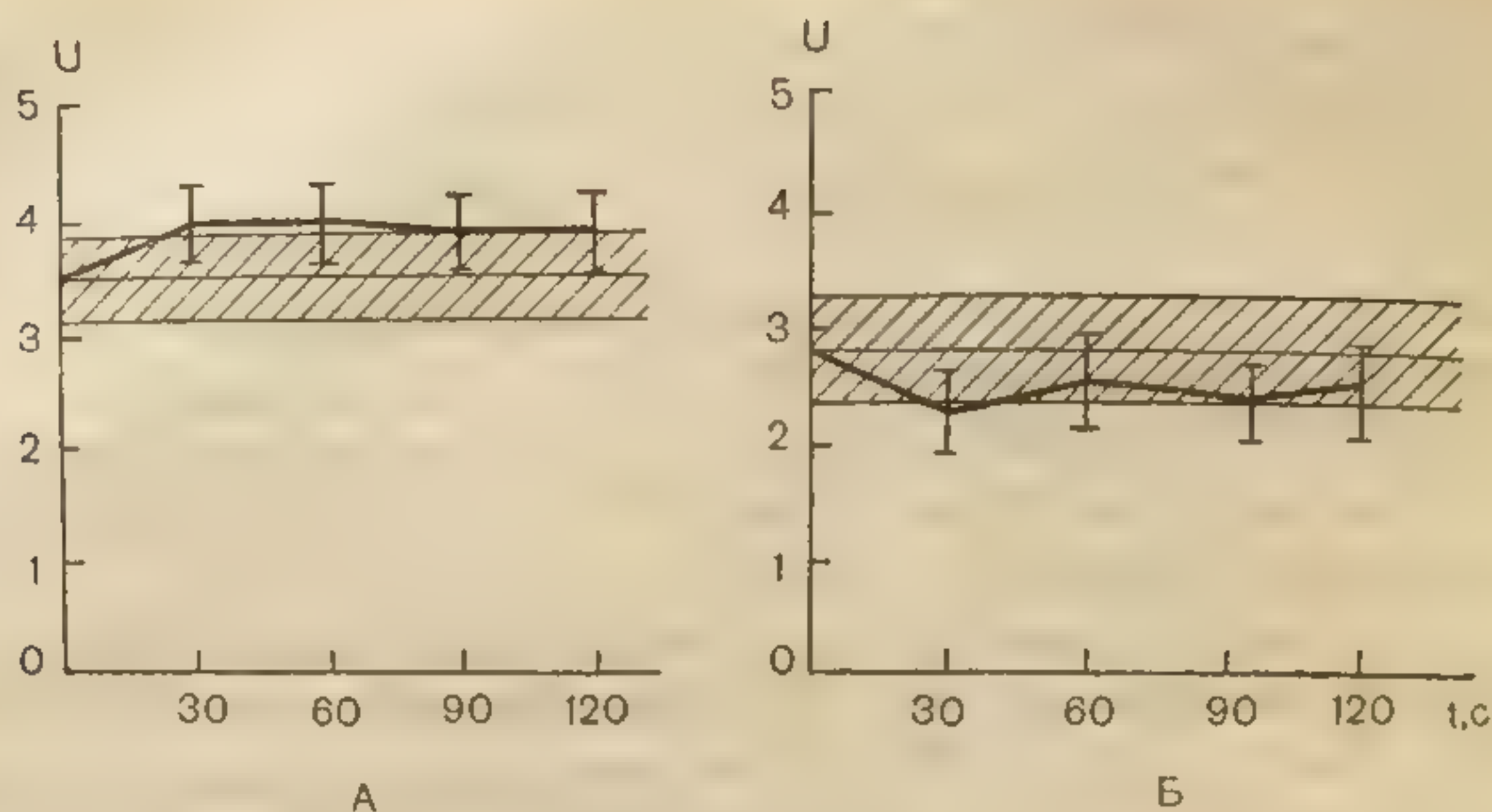


Рис. 14. Динамика порогов возбудимости дорсомедиальной (А) и базально-латеральной (Б) областей миндалевидного тела в процессах отсроченных реакций у собак с высоким уровнем пищевой мотивации. На ординате — пороги раздражения (в вольтах), на абсциссе — различные периоды отсроченных реакций (в секундах). Заштрихованная часть — контроль.

рая проявлялась десинхронизацией потенциалов новой и лимбической коры, стабилизацией ритма в морском коньке и сетчатой формации среднего мозга, появлением относительно высокочастотных колебаний в латеральном отделе подбугорной области и низкочастотных — в базально-латеральной части миндалевидного тела и вентромедиальном ядре подбугорной области. Слабое минимальное раздражение (2—3,5 В) базально-латеральной части миндалевидного тела, напротив, сопровождалось появлением тормозных поведенческих эффектов и реакции синхронизации на ЭЭГ, но при незначительном увеличении стимулирующего тока собаки были насторожены, напряжены, а в биоэлектрической активности этого образования регистрировались в это время локальные разряды последействия, продолжительность которых составляла 10—15 с.

При изучении функционального состояния дорсомедиальной зоны миндалевидного тела при предъявлении тестов на краткосрочную память у животных с высокой пищевой мотивацией выяснилось, что возбудимость ее на различных стадиях отсроченных реакций снижается в среднем на 15%. Напротив, уровень возбудимости базально-латеральной части миндалевидного тела у голодных собак во время отсроченных реакций повышался. При этом пороги раздражения структуры уменьша-

лись в среднем на 18% (рис. 14). У сытых животных, с резко сниженной пищевой мотивацией, функциональное состояние обеих областей миндалевидного тела в процессах отсроченных реакций существенно не изменялось по сравнению с исходным.

В ходе исследования эффектов минимального порогового раздражения этих частей миндалевидного тела на краткосрочную память оказалось, что слабая стимуляция электрическим током дорсомедиальной части миндалевидного тела способствует улучшению кратковременной памяти только у собак, которые в контроле обладали низкими показателями. В этих опытах продолжительность отсроченных реакций увеличивалась в среднем на 25%. Аналогичное раздражение данной части этой структуры у животных с высоким исходным объемом краткосрочной памяти практически не влияло на максимальное время отсроченных реакций. Более сильное раздражение ее приводило во многих случаях к ухудшению краткосрочной памяти. Уменьшение продолжительности отсроченных реакций наблюдалось и при минимальной пороговой стимуляции базально-латеральной части миндалевидного тела. При этом время отсроченных реакций снижалось у собак с плохой и относительно хорошей кратковременной памятью в среднем на 38 и 60% соответственно. В случае регистрации разрядов последствия тормозные эффекты на отсроченные реакции были более выраженными.

В условиях наших опытов пороговое и минимальное пороговое раздражение дорсомедиальной части миндалевидного тела практически не влияло на прочно выработанные условные ситуационные рефлексy. Однако у недостаточно обученных животных подобные воздействия приводили к снижению латентных периодов реакций и уменьшению времени реакций. Чаще всего стимулирующие эффекты проявлялись на стадии 50 и реже 100 сочетаний. Причем на этих же этапах упрочения условных реакций минимальное раздражение электрическим током базально-латеральной части миндалевидного тела способствовало выраженному угнетению условно-рефлекторной деятельности. У животных с автоматизированными навыками тормозные эффекты при раздражении миндалевидного тела были выражены слабее, но и в этих экспериментах стимуляция данной структуры во время действия условного сигнала или непосредст-

венно перед его включением вызывала повышение латентных периодов и времени осуществления реакций.

Кора больших полушарий. Работы школы И. П. Павлова, многочисленные эксперименты с регистрацией биоэлектрической активности, с разрушением и раздражением мозга, а также клинические наблюдения убедительно указывают на определяющую роль новой коры в различных процессах высшей нервной деятельности животных и человека (П. К. Анохин, 1968; Н. П. Бехтерева, 1970; М. М. Хананашвили, 1972, и др.). Так, она активизирует аппараты ориентировочной реакции, является важнейшим звеном в системе, обеспечивающей условнорефлекторную деятельность.

Декортицированные животные не обладают способностью к анализу стимулов внешней среды и лишь весьма ограниченно способны к грубейшим формам обучения. Детально этот вопрос освещен в соответствующих руководствах по физиологии. Нам остается только подчеркнуть, что большинство исследователей указывают на определяющую роль лобных областей коры в процессах формирования и хранения энграмм. Наличие обширных афферентных и эфферентных связей лобных долей с другими образованиями мозга позволяет рассматривать их как субстрат «сенсорных» и «эффекторных» механизмов, как конечную станцию, куда после многочисленных переключений поступают импульсы из зрительной, слуховой и сенсорно-моторной областей коры, а также из лимбической и других систем мозга (Nauta, 1971). Например, у кошек с экстирпацией лобных долей даже через 4 года после операции остается нарушенным обучение зрительным дифференцировкам и поведению активного избегания (Waggen et al., 1972).

Наряду с корой лобной области в процессах обучения и условнорефлекторной деятельности важную роль играют и другие корковые области, в частности височная, теменная и затылочная (И. С. Бериташвили, 1968; Н. Н. Василевский, 1968; И. С. Беритов, 1969, и др.). В частности, кора височной зоны имеет важное значение в процессах восприятия и анализа зрительной информации и не имеет отношения к процессам ее закрепления (Reitz et al., 1971). Согласно экспериментам М. М. Хананашвили (1972) и сотрудников, кора височной области играет первостепенную роль в анализе пространственных и временных свойств звуковых сигналов

и в хранении следов кратковременных раздражений. Затылочные и теменные области коры рассматриваются как важный пункт предварительной обработки информации, поступающей затем в кору лобной области (А. С. Батуев, 1970; М. Л. Гугушвили, 1970; О. П. Таиров и др., 1971; В. А. Хасабова и др., 1973).

Наравне с лобными и затылочными долями передне- и заднемедиальные области коры больших полушарий оказывают также существенное влияние на процессы обучения и памяти. Так, переднемедиальные отделы играют наибольшую роль в обучении и сохранении информации (Glick et al., 1972). Ростральная область новой коры играет определенную роль в закреплении условно-рефлекторной связи (Е. А. Рябинская, 1974).

Многочисленные данные литературы указывают на важную роль новой коры, особенно лобных областей ее, в процессах краткосрочной памяти, тестируемой в основном по отсроченным реакциям. Анализ результатов этих экспериментов представлен в монографиях И. С. Бериташвили (1968), Ю. Конорского (1970), Л. А. Фирсова (1972), Milner (1973) и др. В связи с этим мы остановимся только на работах, опубликованных в последние годы. Интересные опыты были выполнены Kubota и Niki (1971), которые изучали активность нейронов дорсолатеральной части лобных долей коры обезьян на разных этапах выполнения отсроченных реакций. При этом было установлено, что одни нейроны увеличивали скорость разрядов только в том случае, если животному давали возможность нажимать на рычаг для получения вознаграждения, что предшествовало мышечному сокращению (Е-клетки). Другая группа клеток (D-клетки) повышала свою активность непосредственно во время введения отсрочки и снижала ее, если обезьяна нажимала на рычаг. Эти факты позволили авторам высказать предположение о том, что активность Е-клеток связана только с началом произвольного нажатия на рычаг, активность D-клеток обуславливает механизмы краткосрочной памяти. Изменения активности нейронов в процессах кратковременной памяти исследовали также Fuster и Alexander (1971), Fuster (1973) и др. В первой работе, в частности, было показано, что активность большинства нейронов передних отделов лобных долей коры обезьян во время отсрочки возрастала. Однако у части клеток максимальная активность

была зарегистрирована в момент действия стимула, а у других нейронов — во время его отсрочки. В ряде случаев наблюдалось снижение активности нейронов, а у 18—28% клеток во время отсроченных реакций она вообще не изменялась.

В этом отношении, с нашей точки зрения, очень интересную гипотезу предложил Braitenberg (1974). Так, он представляет пирамидный нейрон коры как элементарную ячейку памяти. Систему апикальных дендритов первого слоя этих нейронов этот автор рассматривает как структурный вход, в который поступает информация о внешнем мире. Базальные дендриты пирамидных нейронов, активируемые посредством коллатералей аксонов, по мнению автора, воспринимают сведения об имеющей место в данный момент внутрикорковой активности. Поскольку внутренние связи коры превосходят по объему ее внешние связи, Braitenberg выделяет кору мозга в отдельную «аналитическую машину».

Значительные нарушения отсроченных реакций отмечаются при повреждении лобных областей новой коры. Впервые этот факт наблюдал Jacobsen (1936) в опытах на обезьянах. В последующем сходные данные были обнаружены многими исследователями в экспериментах на различных животных. В частности, в хронических опытах, которые продолжались 12—13 мес, после двустороннего удаления слоя зернистых клеток коры лобной области у обезьян И. С. Бериташвили с соавт. (1969) отметили выраженное ухудшение внимания и краткосрочной памяти, тогда как долговременная память у этих животных не изменялась. Близкие результаты были получены Divas и Warren (1971), Alexander и Fuster (1973) на обезьянах при хирургическом и функциональном (голодовом) выключении передних отделов лобной коры соответственно. Удаление лобных областей коры приводит к нарушению кратковременной памяти у собак (Н. А. Шустин, 1970; А. Е. Королева, Н. М. Фоя, 1973), кошек (Divas, 1972) и крыс (Potegal, 1972).

Интересные данные о различной роли передней и задней областей «ассоциативной» коры в процессах регистрации и считывания энграмм представлены Т. А. Натишвили (1974). Он показал, что экстирпация дорсолатеральной части передних отделов лобной коры у кошек вызывает нарушение отсроченных реакций на

зрительное восприятие как при малых, так и при относительно больших задержках. Напротив, дефект запоминания, обусловленный удалением коры височной «ассоциативной» области у собак, наблюдается лишь при длительных задержках (несколько часов), а не при коротких отсрочках (секунды и десятки минут). По предположению автора, лобная область коры принимает участие преимущественно в механизмах записи информации, а кора височной «ассоциативной» зоны — в механизмах ее считывания. В фиксации и репродукции энграмм важная роль принадлежит, очевидно, теменным ассоциативным областям (В. М. Мосидзе и др., 1970). Однако, согласно данным Н. А. Шустина (1970), массивное изолированное удаление теменных, а также височных и затылочных областей новой коры у собак не вызывает существенных нарушений краткосрочной памяти.

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что к настоящему времени накоплен огромный фактический материал о важной роли новой коры в механизмах обучения, краткосрочной и долгосрочной памяти. В то же время, несмотря на определенный прогресс, до сих пор остается неясным, как изменяется функциональное состояние различных областей новой коры в процессах памяти, каковы при этом взаимоотношения между ними и расположенными ниже образованиями лимбико-ретикулярной системы.

Исходя из условий наших экспериментов, в которых в качестве условных раздражителей использовались звуковые и световые сигналы, мы исследовали функциональное состояние первичных зрительных и слуховых зон коры, а также лобную область новой коры (В. А. Крауз, 1975, 1976; Ю. С. Бородкин, 1976).

При минимальной пороговой высокочастотной стимуляции лобной, височной и затылочной областей (3,5—5,5 В) у большинства животных наблюдалась слабая ориентировочная реакция, сопровождающаяся активацией на ЭЭГ.

Результаты наших опытов показали, что при предъявлении тестов на краткосрочную память изменяется функциональное состояние только лобной области коры. У животных с высоким уровнем пищевой мотивации (голодные) возбудимость этой структуры в различные периоды отсроченных реакций повышалась в среднем на

13%, а у сытых собак, у которых максимальное время запоминания заметно уменьшалось,— не более чем на 10%. Пороги раздражения височной и затылочной областей новой коры во время отсроченных реакций практически не отличались от контрольных показателей, что было характерно как для сытых, так и для голодных животных.

Минимальное пороговое раздражение коры лобной и височной областей, которое осуществлялось во время отсроченных реакций через 5—20 с после прекращения действия звукового или светового условного сигнала, не оказывало существенного влияния на продолжительность отсроченных реакций собак, обладающих низкой исходной способностью к запоминанию. Однако подобное воздействие на животных с высокой способностью к запоминанию приводило во многих случаях к снижению максимального времени отсроченных реакций на 20—30%. Слабое раздражение затылочной области в большинстве наших опытов было малоэффективным при использовании как световых, так и звуковых условных сигналов и не зависело от уровня исходного запоминания.

Таким образом, в условиях наших экспериментов минимальная стимуляция электрическим током всех исследуемых областей новой коры, которая обуславливала появление слабых ориентировочных реакций и сопровождавших их кратковременных эффектов активации биоэлектрических потенциалов, заметно не влияла на выполнение ситуационных условных рефлексов, независимо от стадии их упроченности. Если же на ЭКоГ регистрировались разряды последействия, вызванные более сильным раздражением ее различных областей, условно-рефлекторная деятельность нарушалась во всех опытах.

Взаимодействие структур¹

До сих пор мы рассматривали изменения в процессах запоминания функционального состояния только отдельных мозговых образований. Однако решающим критерием системной организации мозга является взаимодействие его структур. В настоящее время практически единственным приемлемым методом, реализующим

¹ О взаимодействии структур судили по результатам корреляционного и факторного анализа.

принципы системного подхода и позволяющим оценить структурно-функциональную организацию мозга как системы, является факторный анализ (Н. П. Бехтерева и др., 1971, 1973; П. В. Бундзен и др., 1971, 1973; John et al., 1972, и др.), который основан на предварительных результатах корреляционного анализа. Возможности последнего ограничены, но он все же позволяет выявить корреляции между различными парами мозговых образований.

Этот метод и был применен нами для оценки функциональной организации лимбико-ретикулярной системы и новой коры мозга в процессах обычного запоминания и в условиях фармакологического управления механизмами формирования энграмм. Данный раздел работы выполнен на ЭВМ «Минск-32» в тесном содружестве с сотрудниками лаборатории по обработке медико-биологической информации Института экспериментальной медицины АМН СССР.

Существует несколько методов факторного анализа. Нами был выбран метод главных компонентов (Х. А. Бедретдинов и др., 1969), который сводится к нахождению собственных векторов и собственных значений корреляционной матрицы, вычисление которых может осуществляться различными способами. Выбор этого метода обусловлен, во-первых, тем, что связи между признаками, при введении которых вычисляются факторы, нам заранее неизвестны; во-вторых, не было сделано никаких предположений относительно распределения переменных, как это предполагается в центроидном методе и методе наибольшего правдоподобия (Х. А. Бедретдинов и др., 1969; Д. М. Ганенко, 1969), и в-третьих, потому, что этот метод наиболее легко программируется для различных ЭВМ (П. В. Бундзен и др., 1971).

Прежде чем перейти к факторному анализу, мы остановимся на результатах анализа корреляционных матриц. Исходным материалом для вычисления их на ЭВМ «Минск-32» служили пороги возбудимости структур мозга, которые определяли во время отсроченных реакций у собак с высокой и низкой пищевой мотивацией, обуславливающей в свою очередь сравнительно высокий и низкий объем краткосрочной памяти.

Анализ корреляционных матриц показал, что у животных с низкой пищевой мотивацией в процессах от-

сроченного запоминания между различными мозговыми образованиями формируется 27 достоверных положительных и отрицательных связей. Положительные связи устанавливались между структурами с одинаковым функциональным знаком, отрицательные — между образованиями с различными знаками возбудимости. Наиболее тесные взаимоотношения с высокой степенью достоверности (99,9%) формировались между следующими парами структур: сетчатое образование среднего мозга — извилина поля, сетчатое образование среднего мозга — дорсомедиальная область миндалевидного тела, вентральный участок морского конька — извилина пояса, вентральный участок морского конька — вентромедиальное ядро подбугорной области, извилина пояса — дорсомедиальная область миндалевидного тела. Достоверность остальных 22 связей, которые устанавливались между образованиями лимбико-ретикулярной системы и новой коры в процессах краткосрочной памяти у сытых собак, составляла 99 и 95% соответственно. Результаты корреляционного анализа этих опытов представлены на рис. 15. На этом же рисунке показана корреляционная зависимость между структурами мозга при более высоком уровне запоминания у тех же животных, но с наличием у них высокой пищевой мотивации. Оказалось, что в этих экспериментах по сравнению с предыдущими количество связей уменьшилось до 24. Но увеличение продолжительности отсроченных реакций у голодных собак характеризовалось появлением новых положительных связей между сетчатым образованием среднего мозга и латеральным отделом подбугорной области, дорсальным участком морского конька и дорсомедиальной областью миндалевидного тела, а также отрицательных — между вентральным участком морского конька и базально-латеральной областью миндалевидного тела, сетчатым образованием среднего мозга и дорсомедиальной областью миндалевидного тела. Наряду с этим при улучшении краткосрочной памяти, обусловленной пищевой мотивацией, исчезала достоверная корреляция между некоторыми структурами мозга, которая имела в случае запоминания у сытых животных. В эту группу вошли: дорсальный участок морского конька — латеральный отдел подбугорной области, сосковидные тела — латеральный отдел подбугорной области, базально-латеральная область миндалевидного тела — кора за-

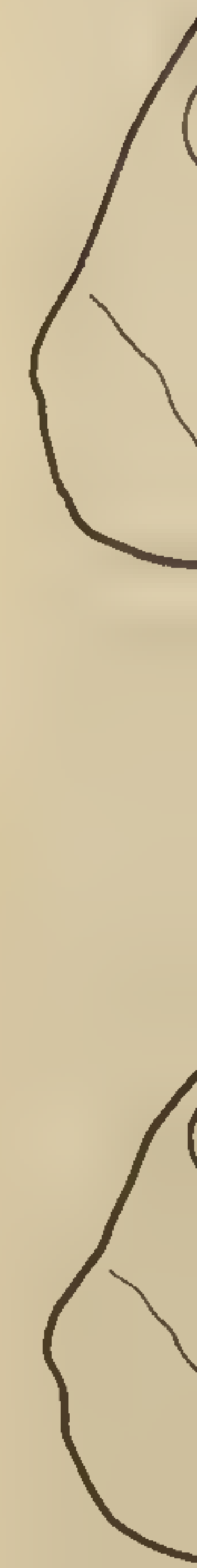


Рис. 15.
в процес

1 — сетчат
конька; 3
5 — перед
отдел под
9 — дорсом
ная обла
Сплошные

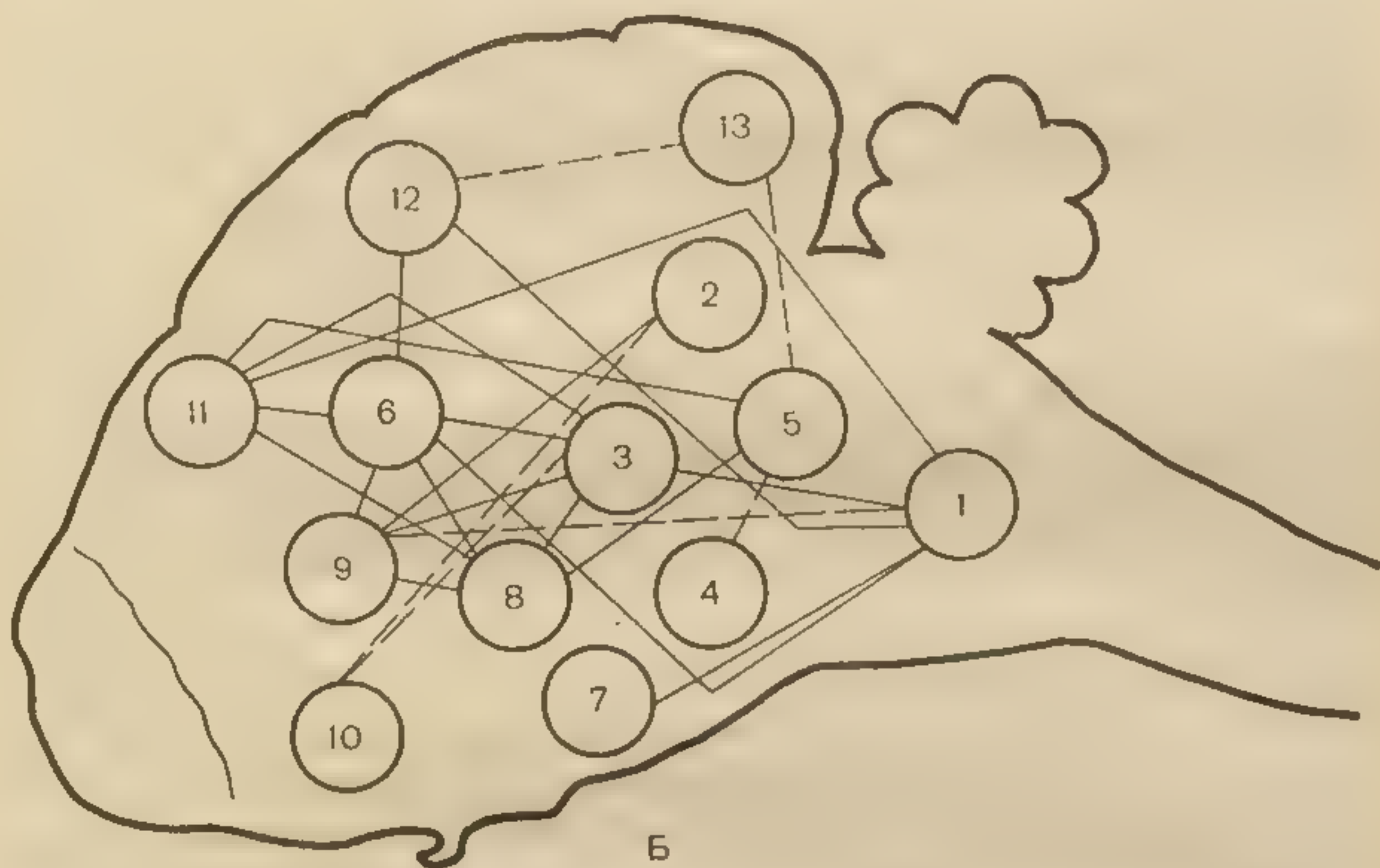
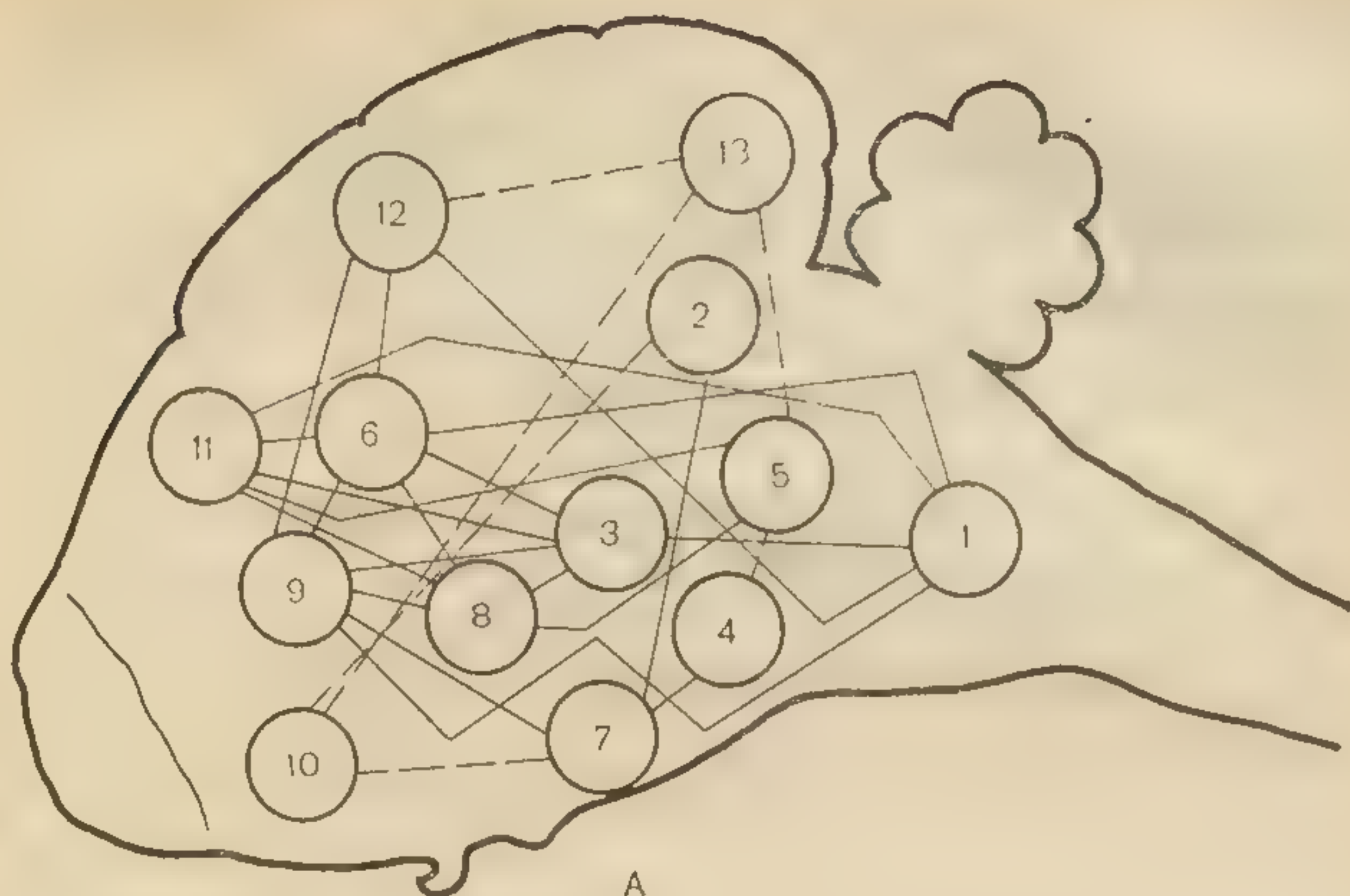


Рис. 15. Схема мозговых корреляционных матриц, формирующихся в процессах краткосрочной памяти у собак с низкой (А) и высокой (Б) пищевой мотивацией.

1 — сетчатое образование среднего мозга; 2 — дорсальный участок морского конька; 3 — вентральный участок морского конька; 4 — сосковидные тела; 5 — передние ядра зрительного бугра; 6 — извилина пояса; 7 — латеральный отдел подбугорной области; 8 — вентромедиальное ядро подбугорной области; 9 — дорсомедиальная область миндалевидного тела; 10 — базально-латеральная область миндалевидного тела; 11 — лобная область коры; 12 — височная область коры; 13 — затылочная область коры.
Сплошные линии — положительные корреляции, прерывистые — отрицательные корреляции.

тылочной области, латеральный отдел подбугорья — дорсомедиальная и базально-латеральная области миндалевидного тела, дорсомедиальная область миндалевидного тела — кора височной области. Вместе с тем при низком и высоком уровнях отсроченного запоминания, связанного с соответствующей пищевой мотивацией, 20 связей остались общими.

Результаты выполненного на ЭВМ «Минск-32» факторного анализа показали, что у животных с низкой пищевой мотивацией при формировании краткосрочной памяти исследуемые структуры головного мозга группируются в 5 факторов, дисперсии которых (доля фактора в системе) составляли соответственно 49,1, 33,8, 13,9, 2,8 и 0,4% (всего 100%). Из величин дисперсий видно, что значимыми являются первые 3 фактора, но особенно выражен среди них первый, в который вошли с положительным знаком 8 образований: извилина пояса, дорсомедиальная область миндалевидного тела, сетчатое образование среднего мозга, вентральный участок морского конька, вентромедиальное ядро подбугорной области, кора лобной и височной областей, а также передние ядра зрительного бугра (перечень структур здесь и в дальнейшем приводится в порядке убывания дисперсии). Во втором факторе с положительными связями можно выделить латеральный отдел подбугорной области, кору затылочной области, дорсальный участок морского конька и сосковидные тела. Сюда же с отрицательными показателями относятся: передние ядра (зрительного) бугра и базально-латеральная часть миндалевидного тела. В третьем факторе с положительными связями оказались кора височной области, базально-латеральная часть миндалевого тела и сосковидные тела. В последнем и первом значимых факторах структуры с отрицательными величинами отсутствовали.

При более высоком уровне пищевой мотивации, которая наблюдалась в наших опытах у голодных собак, функциональная организация лимбико-ретикулярной системы и новой коры также характеризовалась наличием 5 факторов, дисперсии которых составили соответственно 45,8, 28,8, 16,3, 8,3 и 0,6%. Проведенный анализ, результаты которого представлены на рис. 16, показал, что структура первого фактора как при низком, так и при более высоком уровнях мотивации оказалась совершенно одинаковой. Небольшие изменения произошли во

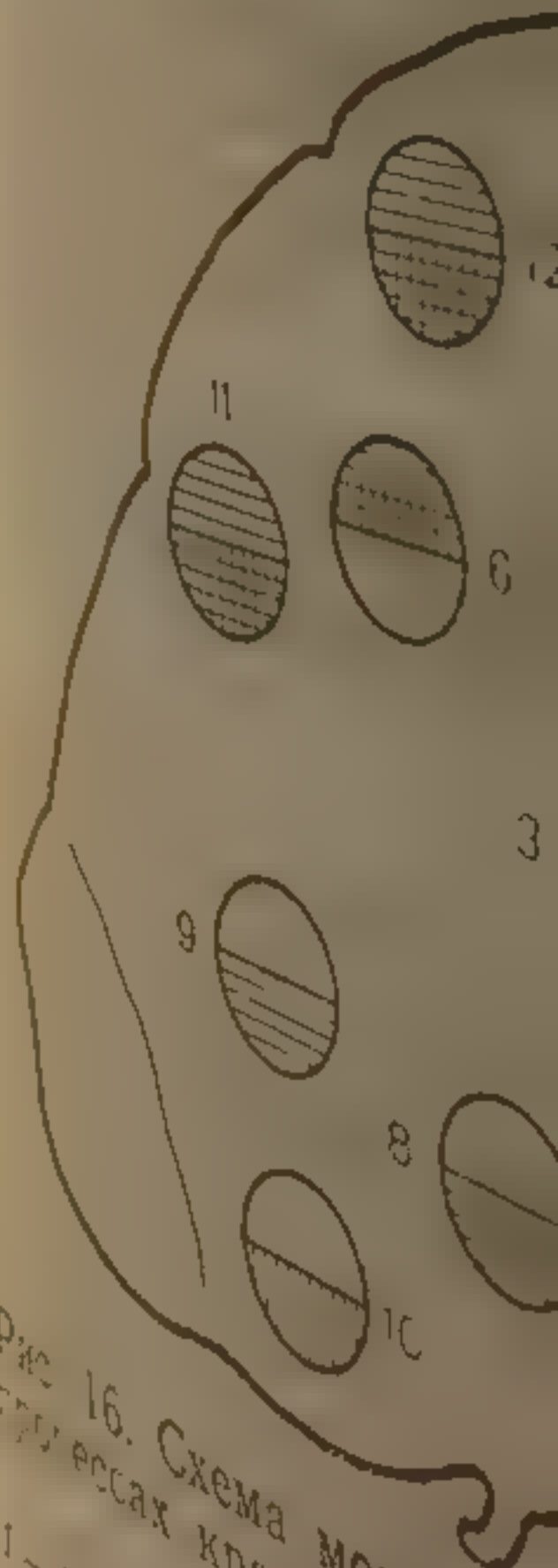
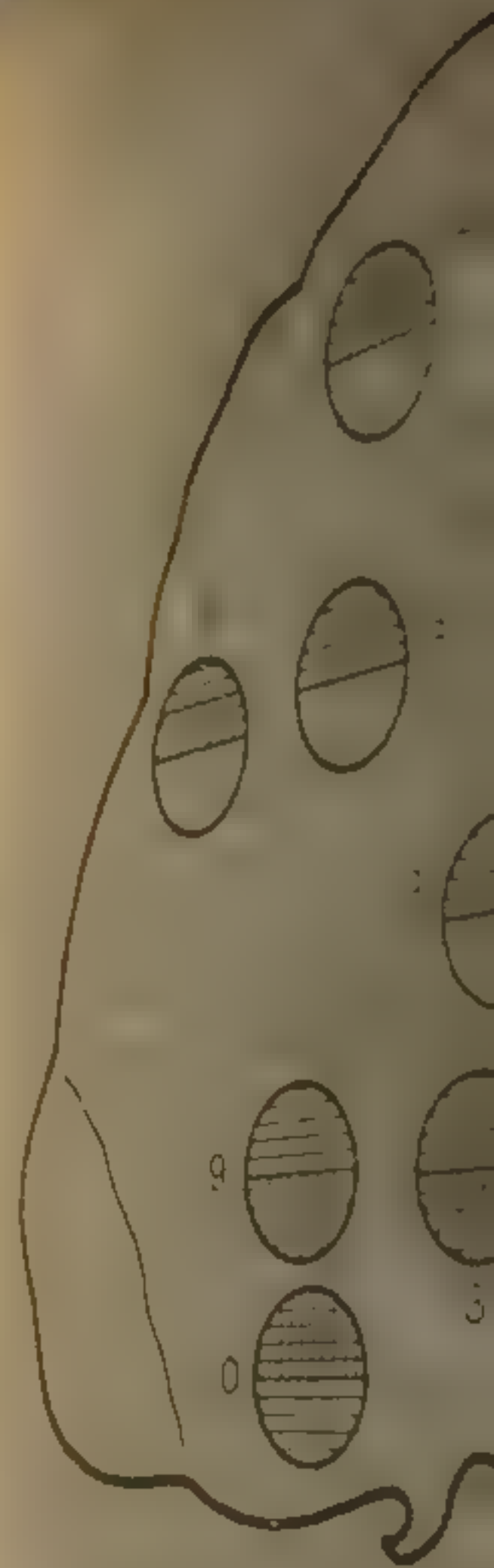


Рис. 16. Схема мозговых процессов краткосрочной памяти (Б) — отрицательная для структуры

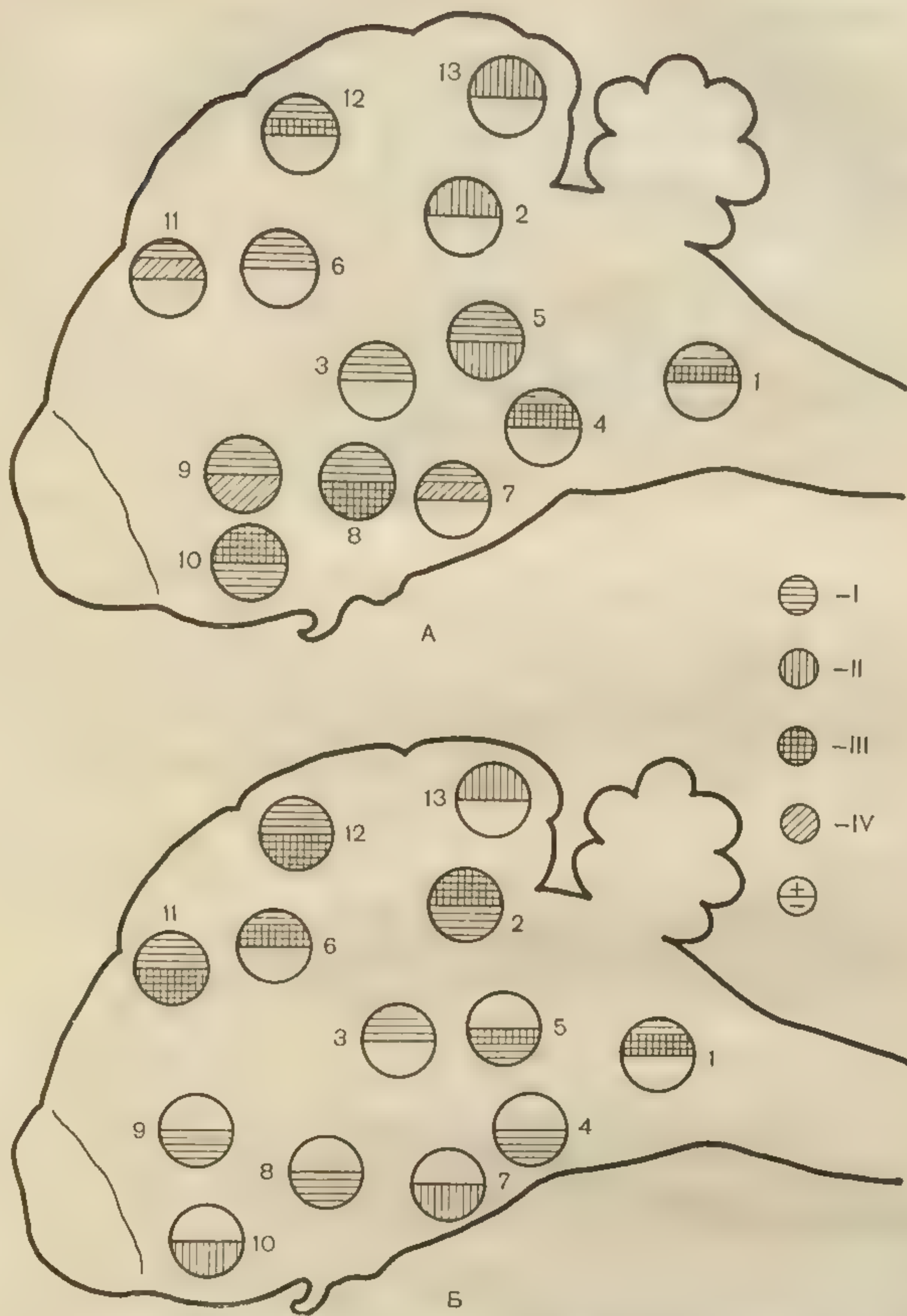


Рис. 16. Схема мозговых подсистем (факторов), формирующихся в процессах краткосрочной памяти у собак с низкой (А) и высокой (Б) пищевой мотивацией.

I — IV — обозначения соответствующих факторов. + положительная доля, — отрицательная доля структуры в факторе. Обозначения те же, что и на рис. 15.

втором факторе, из которого в последнем случае был исключен только латеральный отдел подбугорной области. Наиболее существенная перестройка наблюдалась в

структуре третьего фактора, в который наряду с корой височной области, базально-латеральной частью миндалевидного тела и сосковидными телами вошли с положительными связями латеральный отдел подбугорной области и сетчатое образование среднего мозга, а с отрицательным знаком вентромедиальное ядро подбугорной области.

Наряду с этим при улучшении краткосрочной памяти, обусловленном высокой пищевой мотивацией, сформировался новый, четвертый фактор, в котором объединились с положительными величинами латеральный отдел подбугорной области и кора лобной области, а с отрицательным знаком дорсомедиальная часть миндалевидного тела.

Приступая к выполнению этого раздела работы, мы полагали, что нейродинамические процессы, лежащие в основе краткосрочной памяти и механизмов формирования энграмм, могут приводить к изменению функционального состояния отдельных мозговых образований и структурно-функциональной организации мозга как саморегулирующейся системы.

Результаты выполненных экспериментов подтвердили эту точку зрения. Наряду с этим выяснилось, что краткосрочная память, тесно связанная с пищевой мотивацией, характеризуется специфической организацией мозговых структур (табл. 5). В частности, у сытых собак, практически лишенных пищевой мотивации, у которых время отсроченных реакций было незначительным, из 13 исследованных структур лимбико-ретикулярной системы и новой коры изменилось функциональное состояние только 3 образований. При этом уровень возбудимости сетчатого образования среднего мозга и лобной области новой коры несколько повышался (на 10—15% в первом случае и не более чем на 10% во втором), а уровень дорсального участка морского конька, напротив, уменьшался. Однако в последнем случае изменялось функциональное состояние не всей структуры, а только поля СА₃, пороги раздражения которого во время отсроченных реакций увеличивались в среднем на 17%. Возбудимость поля СА₃ дорсального участка морского конька, а также всех остальных образований в этих опытах практически не изменялась.

Результаты наших экспериментов показали, что у тех же, но голодных животных с высоким уровнем пи-

Возб. и ингиб. в лимбико-ретикулярной системе

Сетчатое образование среднего мозга
Дорсальный участок морского конька (СА₃)

Вентральный участок морского конька
Сосковидные тела

Передние ядра зрительной коры
Извилины пояса

Латеральный отдел подбугорной области

Вентромедиальное ядро подбугорной области

Дорсомедиальная часть миндалевидного тела

Базально-латеральная часть миндалевидного тела

Лобная область коры

Височная область коры

Затылочная область коры

Обозначения: + — усиление эффекта, 0 — отсутствие эффекта

пищевой мотивации
акций заметно увеличилось
следовании нейродинамических процессов
наряду с повышением возбудимости среднего мозга
более выраженное ее увеличение в лобной области и миндалевидном теле. При этом соответствующее увеличение времени реакции в предыдущих опытах

Таблица 5

Возбудимость структур мозга при отсроченных реакциях
в зависимости от уровня пищевой мотивации

Структура мозга	Изменения возбудимости	
	низкий объем краткосрочной памяти	высокий объем краткосрочной памяти
Сетчатое образование среднего мозга	(+)	+
Дорсальный участок морского конька (поле CA ₃)	--	--
Вентральный участок морского конька	0	0
Сосковидные тела	0	0
Передние ядра зрительного бугра	0	0
Извилины пояса	0	0
Латеральный отдел подбугорной области	0	+
Вентромедиальное ядро подбугорной области	0	0
Дорсомедиальная часть миндалевидного тела	0	—
Базально-латеральная часть миндалевидного тела	0	+
Лобная область коры	(+)	+
Височная область коры	0	0
Затылочная область коры	0	0

Обозначения: +повышение возбудимости; — снижение возбудимости; 0 отсутствие эффекта; () слабый эффект.

щевой мотивации максимальное время отсроченных реакций заметно увеличивалось. При параллельном исследовании нейрофизиологических механизмов, обеспечивающих кратковременную память, выяснилось, что наряду с повышением возбудимости сетчатого образования среднего мозга и коры лобной области, которое было более выраженным, чем у сытых собак, отмечалось также увеличение ее уровней в латеральном отделе подбугорной области и базально-латеральной области миндалевидного тела. Пороги раздражения этих структур снижались соответственно на 16 и 18%. Вместе с тем увеличение времени отсроченных реакций в этих опытах, как и в предыдущих, сопровождалось угнетением поля

СА₃ дорсального участка морского конька, но в отличие от предыдущих экспериментов наблюдалось также снижение возбудимости дорсомедиальной области миндалевидного тела в среднем на 15%. Функциональное состояние вентрального участка морского конька, сосковидных тел, передних ядер зрительного бугра, извилины поля, вентромедиального ядра подбугорной области, а также височной и затылочной областей новой коры при этом существенно не изменялось (см. табл. 5).

Анализируя результаты этих опытов, можно полагать, что формирование краткосрочной памяти у собак, практически лишенных пищевой мотивации, сопровождается отсутствующими изменениями функционального состояния сетчатого образования среднего мозга, дорсального участка морского конька (после СА₃) и лобной области новой коры (возможно, и других структур, которые мы не исследовали). При улучшении краткосрочной памяти, вызванном высоким уровнем пищевой мотивации, помимо вышеперечисленных образований, изменялась также функция латерального отдела подбугорной области, дорсомедиальной и базально-латеральной областей миндалевидного тела, изменения возбудимости которых, как показали наши эксперименты, качественно различны. Мотивационное облегчение краткосрочной памяти связано, очевидно, в первую очередь с тремя последними структурами, а также с корой лобной области и сетчатым образованием среднего мозга, возбудимость которых у голодных животных повышалась более выражено, чем у сытых.

Если исходить только из статистически достоверного изменения уровней возбудимости структур мозга в процессах кратковременной памяти, то, казалось бы, можно прийти к заключению, что образования головного мозга, пороги раздражения которых во время отсроченных реакций не претерпевают существенных изменений, не принимают участия и в процессах запоминания. Однако результаты корреляционного и факторного анализа структурно-функциональной организации головного мозга показали, что на самом деле все обстоит значительно сложнее. Так, при анализе корреляционных матриц выяснилось, что у животных с резко сниженной пищевой мотивацией, когда процессы запоминания сопровождались достоверными изменениями уровней возбудимости только трех образований ЦНС, между различными струк-

турами формируется 27 положительных и отрицательных связей. При этом корреляции устанавливались и между теми структурами головного мозга, пороги возбудимости которых во время отсроченных реакций достоверно не изменялись.

Наиболее убедительными, с нашей точки зрения, являются результаты факторного анализа, который позволил выделить определенные мозговые подсистемы (факторы), обуславливающие низкий и сравнительно высокий уровень кратковременной памяти. Оказалось, что в процессах отсроченного запоминания у животных с низкой и высокой пищевой мотивацией формируются соответственно 3 и 4 значимых фактора. При этом выяснилось, что первый фактор, доля которого в системе была наиболее высокой, не зависит от уровня мотивации. Структура его как в первом, так и во втором случае была идентичной. Наряду с определяющей ролью этого фактора в процессах краткосрочной памяти существенное значение имеет, очевидно, и второй фактор, дисперсия которого была также высокой. Но в последнем случае структура подсистемы головного мозга при низком и более высоком уровне запоминания была уже неодинаковой. Отличия заключались в том, что при более выраженной продолжительности отсроченных реакций у голодных собак вторая подсистема не включала латеральный отдел подбугорной области, который входил в нее при низком уровне запоминания у сытых животных. Однако наиболее выраженная перестройка, зависящая от пищевой мотивации, отмечалась в структуре третьего фактора. Так, при относительно непродолжительном времени хранения отсроченных реакций в этот фактор входили образования только с положительными связями (кора височной области, базально-латеральная область миндалевидного тела, сосковидные тела). При увеличении максимального времени отсроченных реакций, вызванном высокой пищевой мотивацией, мозговая подсистема, кроме названных структур, объединяла также латеральный отдел подбугорья и сетчатое образование среднего мозга, а с отрицательным знаком — вентромедиальное ядро подбугорья. Вместе с тем при мотивационном облегчении кратковременной памяти у голодных животных наблюдалось появление нового фактора, в который вошли с положительными связями латеральный отдел подбугорья и кора лобной области, а отрицатель-

ным знаком дорсомедиальная область миндалевидного тела. Дисперсия этого фактора была относительно невелика, но появление его при мотивационной оптимизации памяти так же, как и функциональная реконструкция третьего и второго факторов, по-видимому, и определяет более высокий объем краткосрочной памяти у голодных животных по сравнению с сытыми.

Наряду с изучением функциональной организации лимбико-ретикулярной системы и новой коры в процессах кратковременной памяти нами было исследовано влияние раздражения электрическим током этих мозговых образований на отсроченные реакции и пищевые ситуационные условные рефлексы различной степени упорочности у собак. Влияние раздражения многих структур головного мозга на краткосрочную и долгосрочную память, как было показано нами выше, изучено довольно подробно. Однако в большинстве работ эти факты не связывались с исходным уровнем запоминания.

Минимальное пороговое раздражение всех указанных выше структур в этих условиях приводило у недостаточно обученных животных (чаще на стадии 50 и реже 100 сочетаний условного и безусловного сигналов) к улучшению выполнения ситуационных условных рефлексов. При этом отмечалось снижение латентных периодов реакций и времени реакций. Однако в случае автоматизации (150 сочетаний и выше) пищевых двигательных рефлексов аналогичное воздействие на сетчатое образование среднего мозга, латеральный отдел подбугорной области, вентральный участок морского конька и дорсомедиальную область миндалевидного тела было малоэффективным.

Качественно иное действие на время отсроченных реакций оказывало минимально пороговое раздражение (не приводящее к появлению на ЭЭГ разрядов последствия) дорсального участка морского конька, передних ядер (зрительного) бугра, вентромедиального ядра подбугорья и базально-латеральной области миндалевидного тела. В этих экспериментах наблюдалось ухудшение краткосрочной памяти. Причем эффекты торможения, вызываемые раздражением данных структур, были более выражены у животных с высоким объемом краткосрочной памяти по сравнению с собаками, имеющими низкие исходные показатели ее. Наиболее сильное угнетающее действие оказывало раздражение дорсаль-

ного участка морского конька в области полей СА₃ и СА₄, которое способствовало уменьшению продолжительности отсроченных реакций на 80—95%, а в ряде случаев вызывало полную амнезию. При стимуляции передних ядер зрительного бугра время отсроченных реакций снижалось на 82 и 68% у животных с соответственно высокой и низкой способностью к ним. Близкие результаты были получены при раздражении вентромедиального отдела подбугорной области и базально-латеральной области миндалевидного тела. Воздействие на эти образования у собак, имеющих высокий уровень отсроченных реакций, уменьшало их продолжительность в среднем на 63 и 60%, а в случае низкого запоминания — на 38% при раздражении вентромедиального ядра подбугорной области и базально-латеральной области миндалевидных тел. Стимуляция электрическим током двух последних структур приводила, кроме того, к торможению условнорефлекторной деятельности, которое было более выраженным у недостаточно обученных собак, чем на стадии автоматизированных реакций. Временное выпадение условных рефлексов, даже на стадии их автоматизации, отмечалось при раздражении дорсального участка морского конька. Однако при упроченных реакциях минимальная пороговая стимуляция передних ядер зрительного бугра была малоэффективной, но также обуславливала тормозное действие, если осуществлялась на стадии 50 сочетаний.

В ходе наших исследований выяснилось, что минимальное пороговое раздражение сосковидных тел, а также лобной и височной областей новой коры вызывало снижение на 20—30% продолжительности отсроченных реакций. Если же собаки имели низкие исходные показатели запоминания, слабая стимуляция этих образований не приводила к каким-либо тормозным эффектам. Наряду с этим продолжительность отсроченных реакций в обеих группах существенно не изменялась и при раздражении затылочной зоны новой коры, а также при стимуляции извилины пояса. Вместе с тем аналогичное воздействие на сосковидные тела, извилину пояса и исследуемые области новой коры не оказывало существенного влияния на условнорефлекторную деятельность животных, независимо от стадии упрочения условных рефлексов.

ГЛАВА 5

НЕЙРОДИНАМИКА СТРУКТУРНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ ПРИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

Функциональная организация деятельности мозга под влиянием средств, улучшающих краткосрочную память

Холинергические вещества. Изменения возбудимости структур лимбико-ретикулярной системы и новой коры под влиянием холинергических веществ при предъявлении животным тестов на краткосрочную память не отличались от таковых у контрольных животных. Оказалось, что стабилизация уровня эндогенного ацетилхолина в мозге галантамином, а также стимуляция М- и Н-холинореактивных систем соответственно пилокарпином и никотином (табл. 6) приводит в различных вариантах опыта к повышению возбудимости сетчатого образования среднего мозга, пороги раздражения которого снижались на 20—25% (рис. 17). Аналогичное действие эти вещества оказывали и на функциональное состояние вентрального участка морского конька, уровень возбудимости которого повышался в среднем на 16% при инъекции галантамина, на 20% при введении пилокарпина и на 27% на фоне действия никотина.

В противоположность этому стимуляция краткосрочной памяти, вызванная этими препаратами, сопровождалась одновременным снижением возбудимости дорсального участка морского конька (в большей степени полей СА₃ и СА₄, чем СА₁ и сосковидных тел). Причем угнетающий эффект был более выражен у пилокарпина, чем у галантамина и никотина. Так, на фоне действия никотина возбудимость этих образований головного мозга уменьшалась в среднем на 20%, а при введении галантамина — на 25%, тогда как пилокарпин снижал

Влияние фармакологических средств на возбудимость различных образований головного мозга морского конька	
Структура мозга	Возбудимость
Сетчатое образование среднего мозга	2,3 ± 0,2 (1,9 — 2,7)
Дорсальный участок морского конька	2,9 ± 0,2 (2,4 — 3,4)
Вентральный участок морского конька	3,7 ± 0,2 (3,3 — 4,1)
Сосковидные тела	3,5 ± 0,2 (2,8 — 4,2)
Передние ядра зрительного булбар	3,1 ± 0,2 (2,6 — 3,6)
Извилины пояса	4,5 ± 0,2 (3,9 — 5,1)
Латеральный отдел подбугорной области	3,9 ± 0,2 (3,2 — 4,6)
Вентромедиальное ядро подбугорной области	3,3 ± 0,2 (2,5 — 4,1)
Дорсомедиальная область миндалевидного тела	3,5 ± 0,2 (3,1 — 3,9)
Базально-латеральная область миндалевидного тела	2,8 ± 0,2 (2,3 — 3,3)
Лобная область коры	4,9 ± 0,2 (4,4 — 5,4)
Височная область коры	4,9 ± 0,2 (4,4 — 5,4)
Затылочная область коры	4,9 ± 0,2 (4,4 — 5,4)
Примечание:	

Таблица 6

Влияние холинергических веществ на возбудимость структур мозга собак

Структура мозга	Пороги стимуляции структур в В			
	контроль	галантамин (0,3 мг/кг)	пилокарпин (0,2 мг/кг)	никотин (0,03 мг/кг)
Сетчатое образование среднего мозга	2,3±0,16 (1,9—2,7)	1,8±0,11 (1,5—2,1)	1,8±0,13 (1,5—2,1)	1,7±0,13 (1,4—2,0)
Дорсальный участок морского конька	2,9±0,23 (2,4—3,4)	3,6±0,19 (3,2—4,0)	4,1±0,16 (3,7—4,5)	3,5±0,15 (3,2—3,8)
Вентральный участок морского конька	3,7±0,20 (3,3—4,1)	3,1±0,21 (2,7—3,5)	3,0±0,22 (2,5—3,5)	2,7±0,30 (2,0—3,4)
Сосковидные тела	3,5±0,33 (2,8—4,2)	4,4±0,22 (3,9—4,9)	4,5±0,35 (3,7—5,3)	4,2±0,22 (3,7—4,7)
Передние ядра зрительного бугра	3,1±0,22 (2,6—3,6)	3,1±0,25 (2,5—3,7)	3,3±0,30 (2,6—4,0)	3,3±0,26 (2,7—3,9)
Извилины пояса	4,5±0,26 (3,9—5,1)	4,3±0,35 (3,5—5,1)	4,1±0,30 (3,4—4,8)	4,5±0,35 (3,7—5,3)
Латеральный отдел подбугорной области	3,9±0,30 (3,2—4,6)	3,1±0,18 (2,7—3,5)	2,6±0,22 (2,1—3,1)	5,0±0,30 (4,3—5,7)
Вентромедиальное ядро подбугорной области	3,3±0,32 (2,5—4,1)	3,5±0,34 (2,7—4,3)	4,4±0,26 (3,8—5,0)	4,1±0,21 (3,6—4,6)
Дорсомедиальная область миндалевидного тела	3,5±0,18 (3,1—3,9)	4,3±0,23 (3,8—4,8)	4,3±0,17 (3,9—4,7)	4,1±0,17 (3,7—4,5)
Базально-латеральная область миндалевидного тела	2,8±0,22 (2,3—3,3)	2,2±0,15 (1,9—2,5)	2,0±0,21 (1,5—2,5)	2,5±0,26 (1,9—3,1)
Лобная область коры	4,9±0,26 (4,3—5,5)	3,9±0,30 (3,2—4,6)	4,1±0,19 (3,7—4,5)	4,1±0,22 (3,6—4,6)
Височная область коры	4,5±0,32 (3,7—5,3)	4,3±0,21 (3,8—4,8)	4,1±0,32 (3,3—4,9)	4,5±0,26 (3,9—5,1)
Затылочная область коры	4,7±0,18 (4,3—5,1)	4,7±0,29 (4,0—5,4)	4,9±0,32 (4,1—5,7)	4,5±0,17 (4,1—4,9)

Примечание: $p=0,05$; в скобках — доверительные границы.

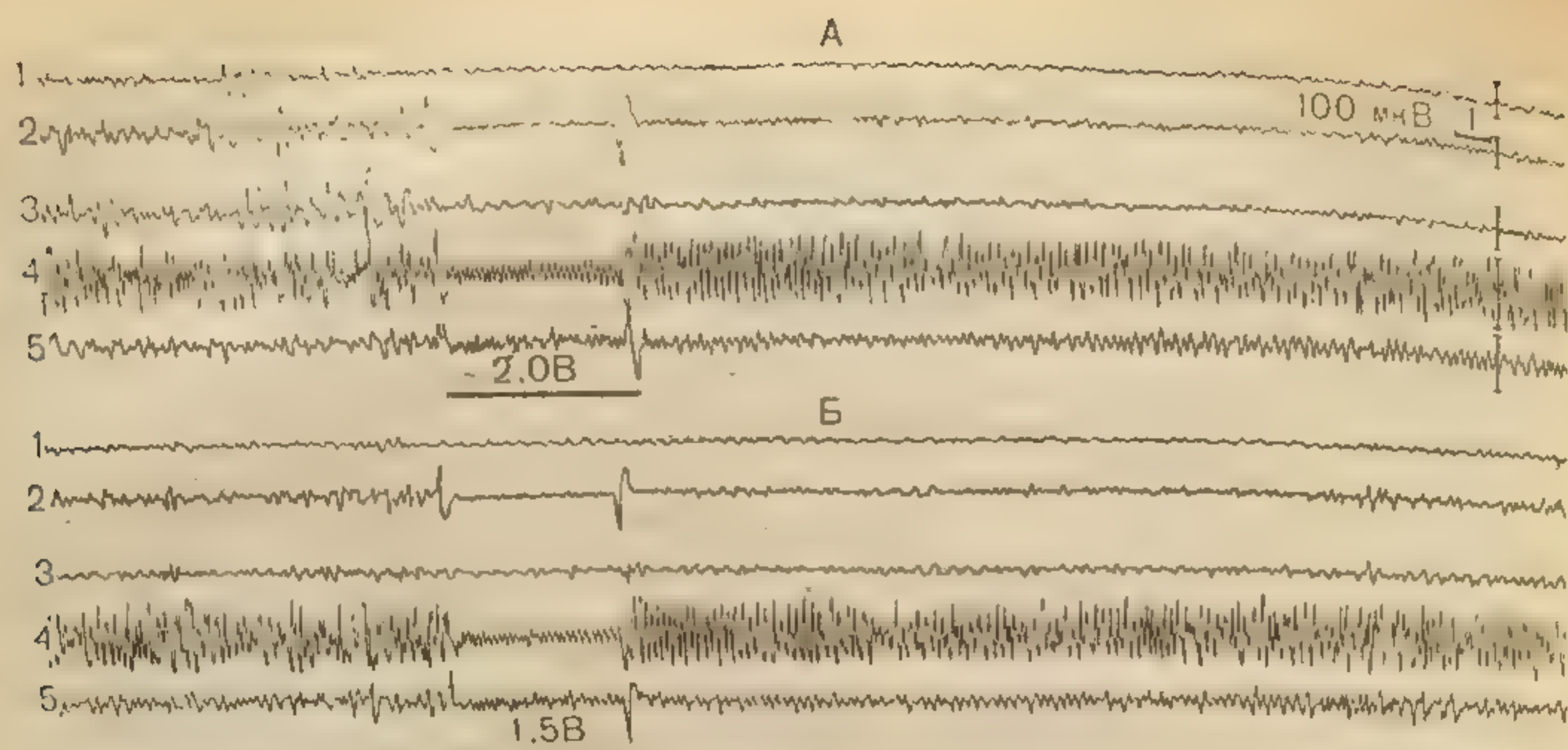


Рис. 17. Влияние галантамина в дозе 0,3 мг/кг на порог реакции активации на ЭЭГ, вызванной раздражением сетчатого образования среднего мозга.

А — контроль; Б — опыт; 1 — лобная область коры; 2 — височная область коры; 3 — затылочная область коры; 4 — дорсальный участок морского конька; 5 — сетчатое образование среднего мозга.
Прямая линия — период раздражения сетчатого образования.

уровень возбудимости дорсальной части морского конька и сосковидных тел на 43 и 29% соответственно.

Как показали результаты наших экспериментов, холинергические вещества в дозах, вызывающих увеличение времени отсроченных реакций и повышающих скорость образования ситуационных условных рефлексов у собак, не оказывали статистически достоверного влияния на функциональное состояние передних ядер зрительного бугра и извилины пояса. Однако при предъявлении тестов на краткосрочную память отмечалась тенденция к снижению уровня возбудимости у первой структуры и к повышению его у второй. Так, галантамин и пилокарпин увеличивали возбудимость латерального отдела подбугорной области на 20 и 32% соответственно. Функциональное состояние вентромедиальной части этой структуры существенно не изменялось в случае применения галантамина и снижалось в среднем на 35% при введении пилокарпина. Улучшение же обучения и краткосрочной памяти, вызванное предварительной инъекцией никотина, вообще сопровождалось снижением уровня возбудимости как латерального, так и вентромедиального отделов подбугорной области. Пороги поведенческих и сопровождающих их реакций на ЭЭГ, обусловленных минимальным раздражением этих образований, повышались на фоне действия никотина на 24—30%.

При исследовании ратов на функциональ-
тей миндалевидного
ществ этой группы
возбудимости дорсо-
Но в данных опыта
на и пилокарпина б-
на. Наряду с угнета-
функциональное со-
миндалевидного тела
терального отдела
стимулирующие эфф-
лись только у гала-
этих экспериментах

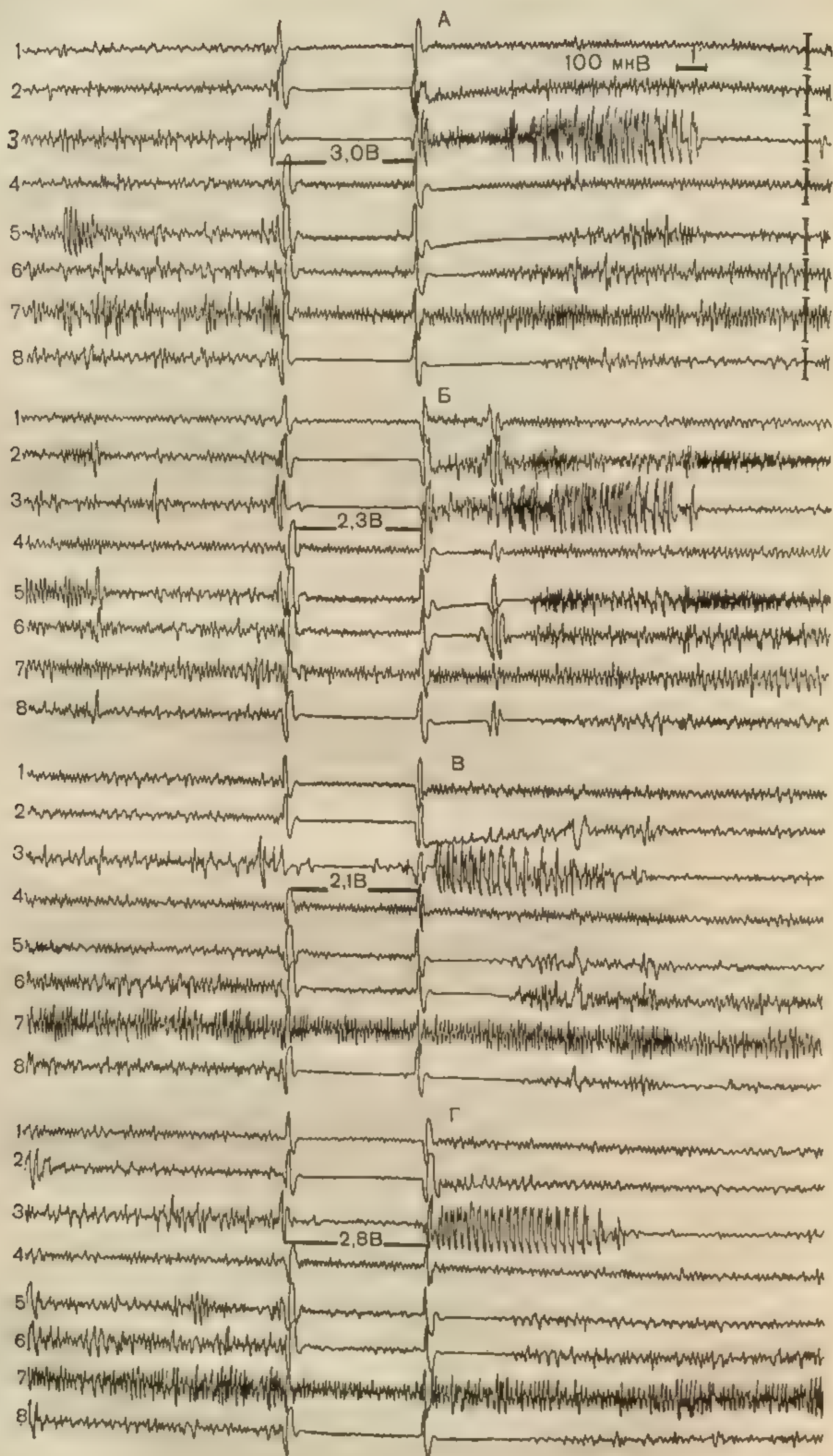
Стимуляция крат-
холинергическими в-
увеличением возбужд-
этом пороги ее раз-
тамина как во врем-
тактных животных
введении пилокарпи-
лантамин, пилокарп-
ли на функциональ-
областей новой кор-
которое проявляло-
ношении коры вис-
затылочную област-
верным.

Адренергиче-
нейрофизиологичес-
адреномиметическ-
улучшение обучен-
ловленное феномен-
вышением возбужд-
го мозга. Причем
паратов на эту ст-
равной мере как
срочную память, т-
ное влияние эти в-
нальное состояни-
ка. Однако уров-
этого образовани-
напротив, снижал-
тах повышались

При исследовании влияния холинергических препаратов на функциональное состояние различных областей миндалевидного тела оказалось, что введение веществ этой группы приводит к стабильному снижению возбудимости дорсомедиальной части этого образования. Но в данных опытах тормозные эффекты у галантамина и пилокарпина были более выражены, чем у никотина. Наряду с угнетающим действием этих веществ на функциональное состояние дорсомедиальной области миндалевидного тела уровень возбудимости базально-латерального отдела его, напротив, повышался. Однако стимулирующие эффекты на это образование проявлялись только у галантамина и пилокарпина. Никотин в этих экспериментах был практически неактивен (рис. 18).

Стимуляция кратковременной памяти, обусловленная холинергическими веществами, сопровождалась также увеличением возбудимости лобной области коры. При этом пороги ее раздражения на фоне действия галантамина как во время отсроченных реакций, так и у интактных животных снижались в среднем на 20%, а при введении пилокарпина и никотина — на 15%. Однако галантамин, пилокарпин и никотин существенно не влияли на функциональное состояние височной и затылочной областей новой коры. Слабое стимулирующее действие, которое проявлялось у пилокарпина и галантамина в отношении коры височной области, а также у никотина на затылочную область, оказалось статистически не достоверным.

Адренергические вещества. При изучении нейрофизиологических механизмов действия непрямых адреномиметических средств выяснилось (табл. 7), что улучшение обучения и кратковременной памяти, обусловленное фенамином и фенатином, сопровождается повышением возбудимости сетчатого образования среднего мозга. Причем стимулирующий эффект данных препаратов на эту структуру был выражен практически в равной мере как при предъявлении тестов на краткосрочную память, так и у интактных животных. Аналогичное влияние эти вещества оказывали и на функциональное состояние вентрального участка морского конька. Однако уровень возбудимости дорсальной части этого образования при введении фенамина и фенатина, напротив, снижался. Пороги стимуляции его в этих опытах повышались в среднем на 20%, но тормозные эф-



факты данных препаратов
галакта и СА. Фу
морского конька в эт
лось.

Тормозные эффек
лись и в отношении
Но в этих экспериме
лее выраженным, чем
будимость сосковидн
ром — на 20%. Одна
роги раздражения эт
чески в равной мере
во время отсроченны
дении фенамина под
ном только во второ

Фенамин и фенат
вали достоверного в
ние передних ядер з
эффективен и в отно
и в другом случаях
образований во врем
тенденция к угнетен
ра и, напротив, нек
вилины пояса. В отл
начина уровень воз
личивался более

На фоне действ
у интактных собак
краткосрочную пам
мости латерального
с этим не отмсчал
верных изменений
медиального ядра
которые практичес

Рис. 18. Влияние гала
0,2 мг/кг (В) и никоти
базально-латер
А — контроль. 1 — лобная
заднего тела; 3 — С
4 — вентромедиальное
поздней области
ый участок морского
Прямая линия — период

фекты данных препаратов были характерны только для полей СА₃ и СА₄. Функциональное состояние поля СА₁ морского конька в этих опытах достоверно не изменялось.

Тормозные эффекты фенамина и фенатина проявлялись и в отношении действия их на сосковидные тела. Но в этих экспериментах влияние у фенатина было более выраженным, чем у фенамина. В первом случае возбудимость сосковидных тел снижалась на 33%, во втором — на 20%. Однако на фоне действия фенатина пороги раздражения этой структуры повышались практически в равной мере как у интактных животных, так и во время отсроченных реакций. В то же время при введении фенамина подобный эффект отмечался в основном только во втором случае.

Фенамин и фенатин в исследуемых дозах не оказывали достоверного влияния на функциональное состояние передних ядер зрительного бугра. Фенатин был неэффективен и в отношении извилины пояса. Однако в том и в другом случаях при исследовании возбудимости этих образований во время отсроченных реакций наблюдалась тенденция к угнетению передних ядер зрительного бугра и, напротив, некоторое повышение возбудимости извилины пояса. В отличие от фенатина при введении фенамина уровень возбудимости последней структуры увеличивался более выраженно, а порог возбудимости извилины уменьшался в среднем на 15%.

На фоне действия этих фармакологических средств у интактных собак и во время предъявления пробы на краткосрочную память наблюдалось угнетение возбудимости латерального отдела подбугорья. Одновременно с этим не отмечалось каких-либо статистически достоверных изменений в функциональном состоянии вентромедиального ядра этой структуры. Фенамин и фенатин, которые практически в равной степени улучшали кра-

Рис. 18. Влияние галантамина в дозе 0,3 мг/кг (Б), пилокарпина — 0,2 мг/кг (В) и никотина — 0,03 мг/кг (Г) на уровень возбудимости базально-латеральной области миндалевидного тела.

А — контроль. 1 — лобная область коры; 2 — дорсомедиальная область миндалевидного тела; 3 — базально-латеральная область миндалевидного тела; 4 — вентромедиальное ядро подбугорной области; 5 — латеральный отдел подбугорной области; 6 — передние ядра зрительного бугра; 7 — дорсальный участок морского конька; 8 — сетчатое образование среднего мозга. Прямая линия — период раздражения базально-латеральной области миндалевидного тела.

Таблица 7

Влияние не прямых адреномиметических средств
на возбудимость структур мозга собак

Структура мозга	Пороги стимуляции структур в В		
	контроль	фенамин (0,2 мг/кг)	фенатин (3 мг/кг)
Сетчатое образование среднего мозга	2,3±0,16 (1,9—2,7)	1,7±0,17 (1,3—2,1)	1,8±0,15 (1,5—2,1)
Дорсальный участок морского конька	2,9±0,23 (2,4—3,4)	3,5±0,13 (3,2—3,8)	3,5±0,11 (3,2—3,8)
Вентральный участок морского конька	3,7±0,20 (3,3—4,1)	2,8±0,21 (2,3—3,3)	3,1±0,22 (2,6—3,6)
Сосковидные тела	3,5±0,33 (2,8—4,2)	4,2±0,17 (3,8—4,6)	4,6±0,25 (4,0—5,2)
Передние ядра зритель- ного бугра	3,1±0,22 (2,6—3,6)	2,8±0,21 (2,3—3,3)	3,0±0,15 (2,7—3,3)
Извилины пояса	4,5±0,26 (3,9—5,1)	3,8±0,22 (3,3—4,3)	4,2±0,21 (3,7—4,7)
Латеральный отдел под- бугорной области	3,9±0,30 (3,2—4,6)	4,8±0,22 (4,3—5,3)	5,0±0,26 (4,4—5,6)
Вентромедиальное ядро подбугорной области	3,3±0,32 (2,5—4,1)	4,0±0,17 (3,6—4,4)	3,6±0,25 (3,0—4,2)
Дорсомедиальная об- ласть миндалевид- ного тела	3,5±0,18 (3,1—3,9)	3,8±0,25 (3,2—4,4)	4,3±0,22 (3,8—4,8)
Базально-латеральная область миндалевид- ного тела	2,8±0,22 (2,3—3,3)	3,0±0,30 (2,3—3,7)	3,6±0,26 (3,0—4,2)
Лобная область коры	4,9±0,26 (4,3—5,5)	3,9±0,23 (3,4—4,4)	4,0±0,30 (3,3—4,7)
Височная область коры	4,5±0,32 (3,7—5,3)	4,2±0,21 (3,7—4,7)	4,2±0,26 (3,6—4,8)
Затылочная область ко- ры	4,7±0,18 (4,3—5,1)	4,3±0,25 (3,7—4,9)	4,4±0,23 (3,9—4,9)

Примечание: $p=0,05$; в скобках — доверительные границы.

ткосрочную память и процессы обучения, оказывали различное влияние на миндалевидное тело. На фоне же действия фенамина функциональное состояние данных образований существенно не изменялось, но в некоторых опытах во время отсроченных реакций регистрировалось небольшое угнетение дорсомедиальной области миндалевидного тела.

Наряду с повышением возбудимости сетчатого образования среднего мозга и вентрального участка морского конька не прямые адреномиметические средства оказывали также стимулирующее влияние на лобную область новой коры, пороги возбудимости которой в различных вариантах опыта снижались в среднем на 20%. Однако эффекты фенамина и фенатина на кору височной и затылочной областей были выражены в значительно меньшей степени и оказались статистически достоверными.

Стимуляторы центральной нервной системы. Исследование функционального состояния различных структур мозга при стимуляции механизмов формирования энграмм, обусловленных влиянием стимуляторов ЦНС, показало, что влияние стрихнина, этимизола и этиразола на образования головного мозга (табл. 8) во многих случаях совпадает с действием на них холинергических веществ и не прямых адреномиметических средств. Так, стимуляторы ЦНС повышали уровень возбудимости сетчатого образования среднего мозга, вентрального участка морского конька и лобной области новой коры (рис. 19). При этом на первые две структуры ЦНС стрихнин и этимизол оказывали более выраженный эффект, чем этиразол.

Возбудимость дорсального участка морского конька, сосковидных тел и дорсомедиальной области миндалевидного тела на фоне действия этих веществ, напротив, снижалась. В этих экспериментах как во время отсроченных реакций, так и у интактных животных пороги раздражения полей CA_3 и CA_4 дорсального участка морского конька при введении стрихнина и этимизола повышались соответственно на 32 и 25%, а при инъекции этиразола — на 20%. На функциональное состояние поля CA_1 морского конька данные препараты оказывали менее заметное действие, особенно у интактных животных. Однако этиразол был более эффективен в отношении сосковидных тел и дорсомедиальной области миндалевидного тела, возбудимость которых он снижал в среднем на 30%, тогда как тормозные эффекты стрихнина и этимизола не превышали 23%. В отличие от стрихнина, который существенно не изменял функциональное состояние передних ядер зрительного бугра, этиразол достоверно снижал уровень возбудимости его в среднем на 22%, а у этимизола отмечалась только тенденция к уг-

Влияние стимуляторов ЦНС на возбудимость структур мозга собак

Таблица 8

Структуры мозга	Пороги стимуляции структур в В			
	контроль	стрихнин (0,03 мг/кг)	этимизол (3 мг/кг)	этиразол (3 мг/кг)
Сетчатое образование среднего мозга	2,3±0,16 (1,9—2,7)	1,7±0,10 (1,5—1,9)	1,6±0,11 (1,4—1,8)	1,8±0,10 (1,6—2,0)
Дорсальный участок морского конька	2,9±0,23 (2,4—3,4)	3,8±0,25 (3,2—4,4)	3,6±0,20 (3,1—4,1)	3,5±0,17 (3,1—3,9)
Вентральный участок морского конька	3,7±0,20 (3,3—4,1)	3,0±0,13 (2,7—3,3)	2,8±0,15 (2,5—3,1)	3,0±0,23 (2,5—3,5)
Сосковидные тела	3,5±0,33 (2,8—4,2)	4,2±0,17 (3,8—4,6)	4,3±0,17 (3,9—4,7)	4,5±0,21 (4,0—5,0)
Передние ядра зрительного бугра	3,1±0,22 (2,6—3,6)	3,0±0,30 (2,3—3,7)	3,3±0,21 (2,8—3,8)	3,8±0,15 (3,5—4,1)
Извилины пояса	4,5±0,26 (3,9—5,1)	4,2±0,26 (3,6—4,8)	3,6±0,20 (3,1—4,1)	3,2±0,19 (2,8—3,6)
Латеральный отдел подбугорной области	3,9±0,30 (3,2—4,6)	2,8±0,21 (2,3—3,3)	4,7±0,22 (4,2—5,2)	4,6±0,17 (4,2—5,0)
Вентромедиальное ядро подбугорной области	3,3±0,32 (2,5—4,1)	3,5±0,22 (3,0—4,0)	4,5±0,15 (4,2—4,8)	4,1±0,13 (3,8—4,4)
Дорсомедиальная область миндалевидного тела	3,5±0,18 (3,1—3,9)	4,1±0,18 (3,7—4,5)	4,3±0,21 (3,8—4,8)	4,5±0,26 (3,9—5,1)
Базально-латеральная область миндалевидного тела	2,8±0,22 (2,3—3,3)	2,6±0,25 (2,0—3,2)	2,5±0,25 (1,9—3,1)	2,5±0,31 (1,8—3,2)
Лобная область коры	4,9±0,26 (4,3—5,5)	3,9±0,22 (3,4—4,4)	4,1±0,17 (3,7—4,5)	4,1±0,22 (3,6—4,6)
Височная область коры	4,5±0,32 (3,7—5,3)	4,2±0,26 (3,6—4,8)	4,3±0,20 (3,8—4,8)	4,3±0,19 (3,9—4,7)
Затылочная область коры	4,7±0,18 (4,3—5,1)	4,4±0,26 (3,8—5,0)	4,4±0,23 (3,9—4,9)	4,6±0,25 (4,0—5,2)

Примечание: $p=0,05$; в скобках — доверительные границы.

нетению этой структуры, которая проявлялась в основном в условиях предъявления тестов на краткосрочную память.

Рис. 19. Влияние стрихнина на возбудимость лобной коры; 3 — затылочная область морского конька; 6 — прямая линия — период

Увеличение продолжительности и скорости образования у собак, наблюдаемое при введении этиразола, снижалось, когда животные находились в состоянии стрихнинного опьянения. Стрихнин снижал возбудимость лобной и височной коры, но на фоне его действия этиразол снижал возбудимость затылочной области коры. Наряду с угнетением возбудимости ЦНС на дорсомедиальной области коры, возбуждающей

Таблица

В

Этиразол
(3 мг/кг)

1,1
8) 1,8±0,10
(1,6—2,0)

20
1) 3,5±0,17
(3,1—3,9)

15
1) 3,0±0,23
(2,5—3,5)

17
7) 4,5±0,21
(4,0—5,0)

21
8) 3,8±0,15
(3,5—4,1)

20
1) 3,2±0,19
(2,8—3,6)

22
2) 4,6±0,17
(4,2—5,0)

15
8) 4,1±0,13
(3,8—4,4)

21
8) 4,5±0,26
(3,9—5,1)

25
1) 2,5±0,31
(1,8—3,2)

17
5) 4,1±0,22
(3,6—4,6)

20
8) 4,3±0,19
(3,9—4,7)

23
9) 4,6±0,25
(4,0—5,2)

границы.
ялась в основ-
краткосрочную

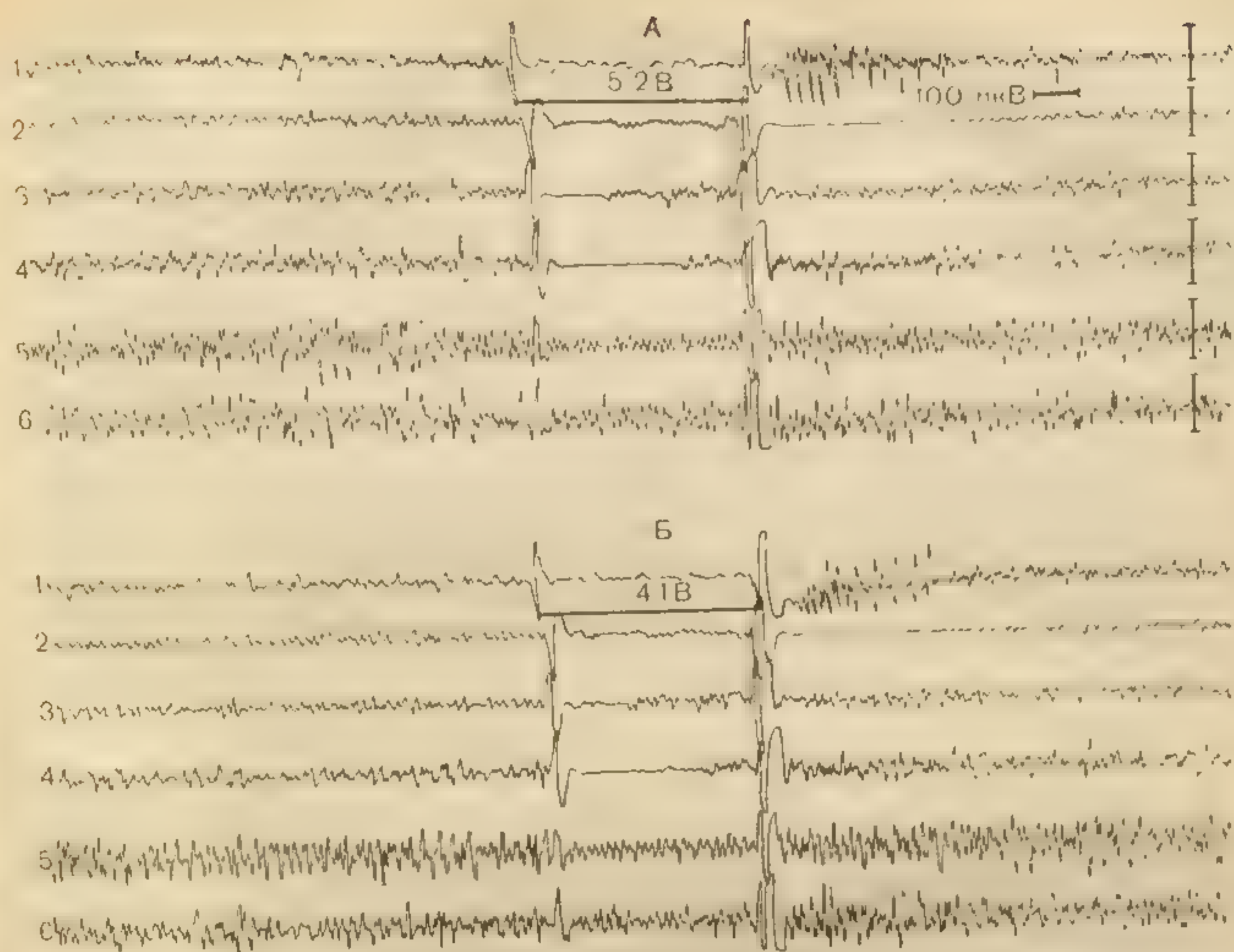


Рис. 19. Влияние стрихнина в дозе 0,03 мг/кг на уровень возбудимости лобной области новой коры.

А — контроль; Б — опыт. 1 — лобная область коры; 2 — височная область коры; 3 — затылочная область коры; 4 — извилина пояса; 5 — дорсальный участок морского конька; 6 — вентральный участок морского конька. Прямая линия — период раздражения лобной области коры.

Увеличение продолжительности отсроченных реакций и скорости образования ситуационных условных рефлексов у собак, наблюдавшихся при использовании этимизола и этиразола, сопровождалось также повышением возбудимости извилины пояса, достоверно не изменялось, когда животным вводили стрихнин, хотя во многих опытах пороги раздражения ее все же несколько снижались. Стрихнин не оказывал существенного влияния и на вентромедиальное ядро подбугорной области, но на фоне его действия уровень возбудимости латеральной части этой структуры повышался на 27%.

В противоположность эффектам стрихнина этимизол и этиразол снижали возбудимость как латерального отдела, так и вентромедиального ядра подбугорной области. Наряду с угнетающим действием стимуляторов ЦНС на дорсомедиальную область миндалевидного тела, возбуждающим эффектом на кору лобной области

стрихнин, этимизол и этиразол не оказывали статистически достоверного влияния на возбудимость базально-латеральной области миндалевидного тела, а также височной и затылочной областей новой коры. Однако на фоне действия этих нейротропных средств у контрольных животных и у собак, которым предъявляли тесты на краткосрочную память, уровни возбудимости первичных зрительных и слуховых зон коры, как и базально-латеральной области миндалевидного тела, имели тенденцию к некоторому повышению.

Интересные результаты были получены при корреляционном и факторном анализе участия различных структур головного мозга, в данном случае лимбико-ретикулярной системы и новой коры при стимуляции краткосрочной памяти холинергическими и адренергическими веществами, а также стимуляторами ЦНС.

Обработку результатов исследования порогов возбудимости структур мозга, произведенную на фоне действия различных нейротропных средств, удлиняющих время отсроченных реакций и ускоряющих обучение собак, осуществляли в этом случае независимо от эффектов какого-либо конкретного вещества с помощью ЭВМ. Это было связано в первую очередь с тем, что различные вещества исследуемых фармакологических групп наряду с общими эффектами на большинство образований головного мозга оказывали неодинаковое (как стимулирующее, так и тормозное) влияние на латеральную область и вентромедиальное ядро подбугорной области и базально-латеральную часть миндалевидного тела. Только такой подход давал возможность получить истинную картину структурно-функциональной организации исследуемых систем головного мозга при формировании кратковременной памяти.

При анализе корреляционных матриц выяснилось, что при улучшении краткосрочной памяти и обучения, обусловленном фармакологическими веществами, относящимися к различным химическим классам, между исследуемыми структурами лимбико-ретикулярной системы и новой коры формируется 20 положительных и отрицательных связей (рис. 20). Оказалось, что наиболее высокодостоверные положительные корреляции (99,9%) устанавливались между сетчатым образованием среднего мозга и извилиной пояса, сосковидными телами и дорсомедиальной областью миндалевидного тела. Тесные вза-

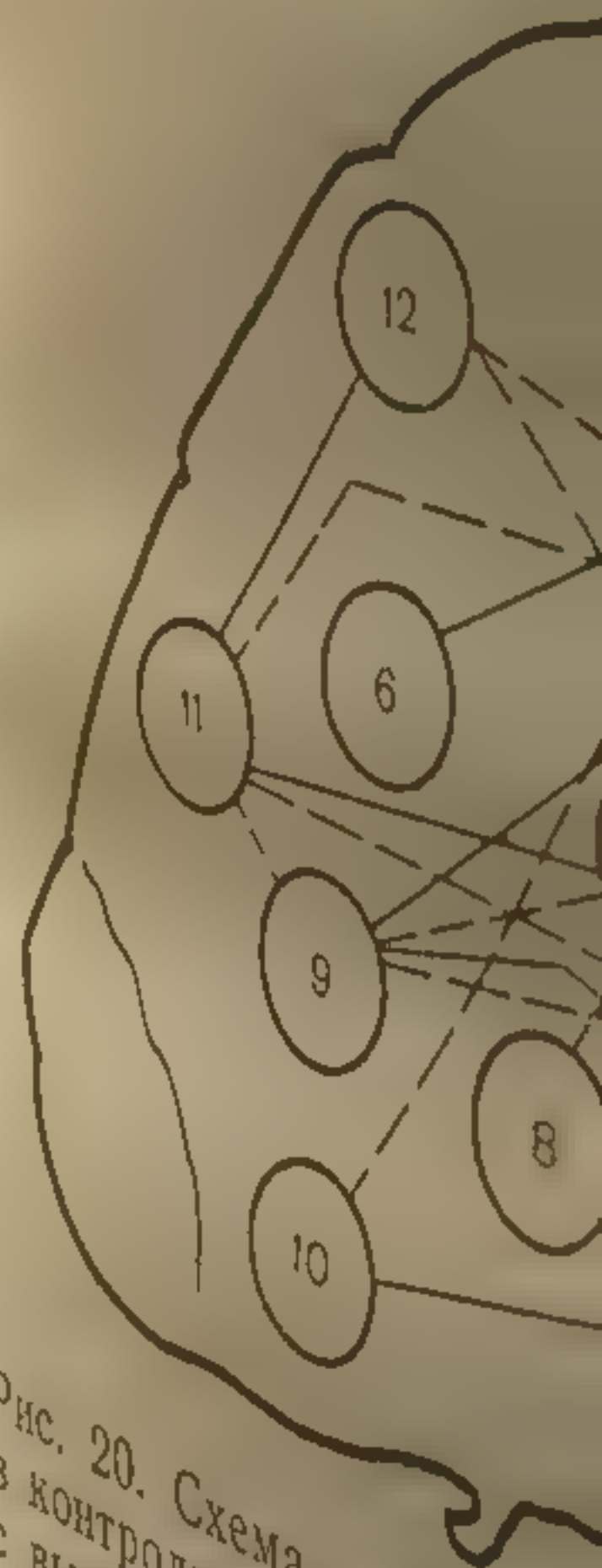
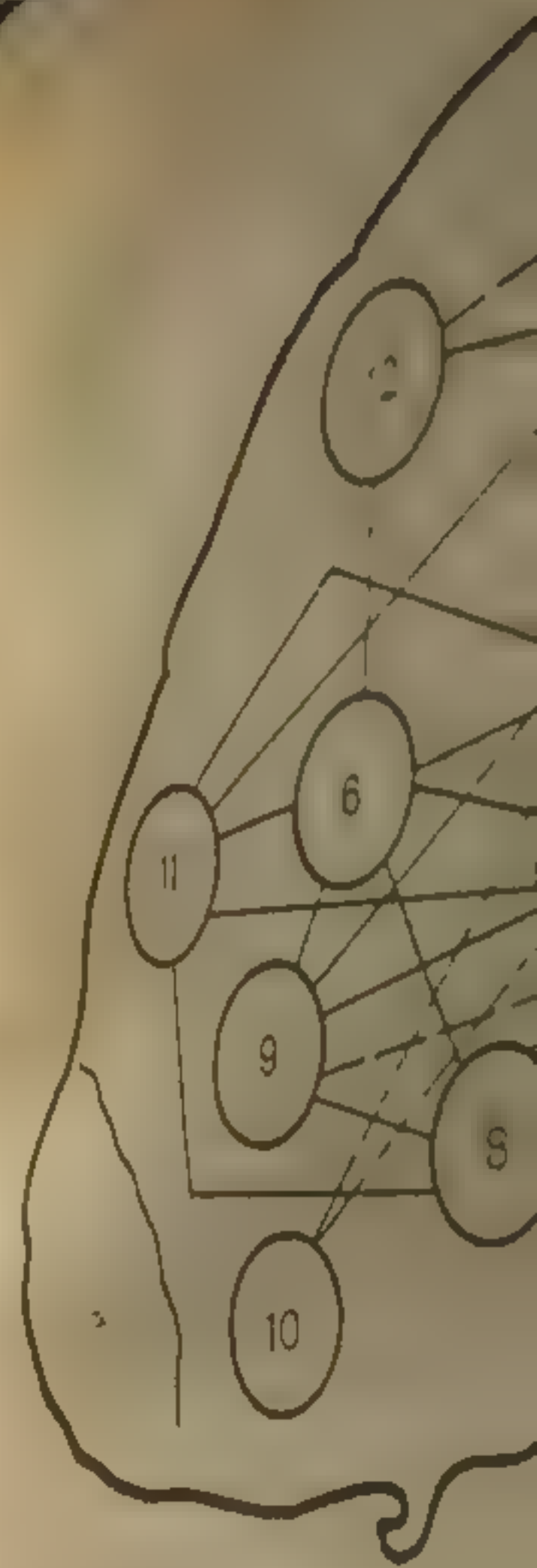


Рис. 20. Схема мозговых в контроле в момент пред с высоким уровнем пищевой логической оптимизации. Обозначения с 1 по 13 те положительные корреляции со стеном также между участком лобной коры и участком височной коры.

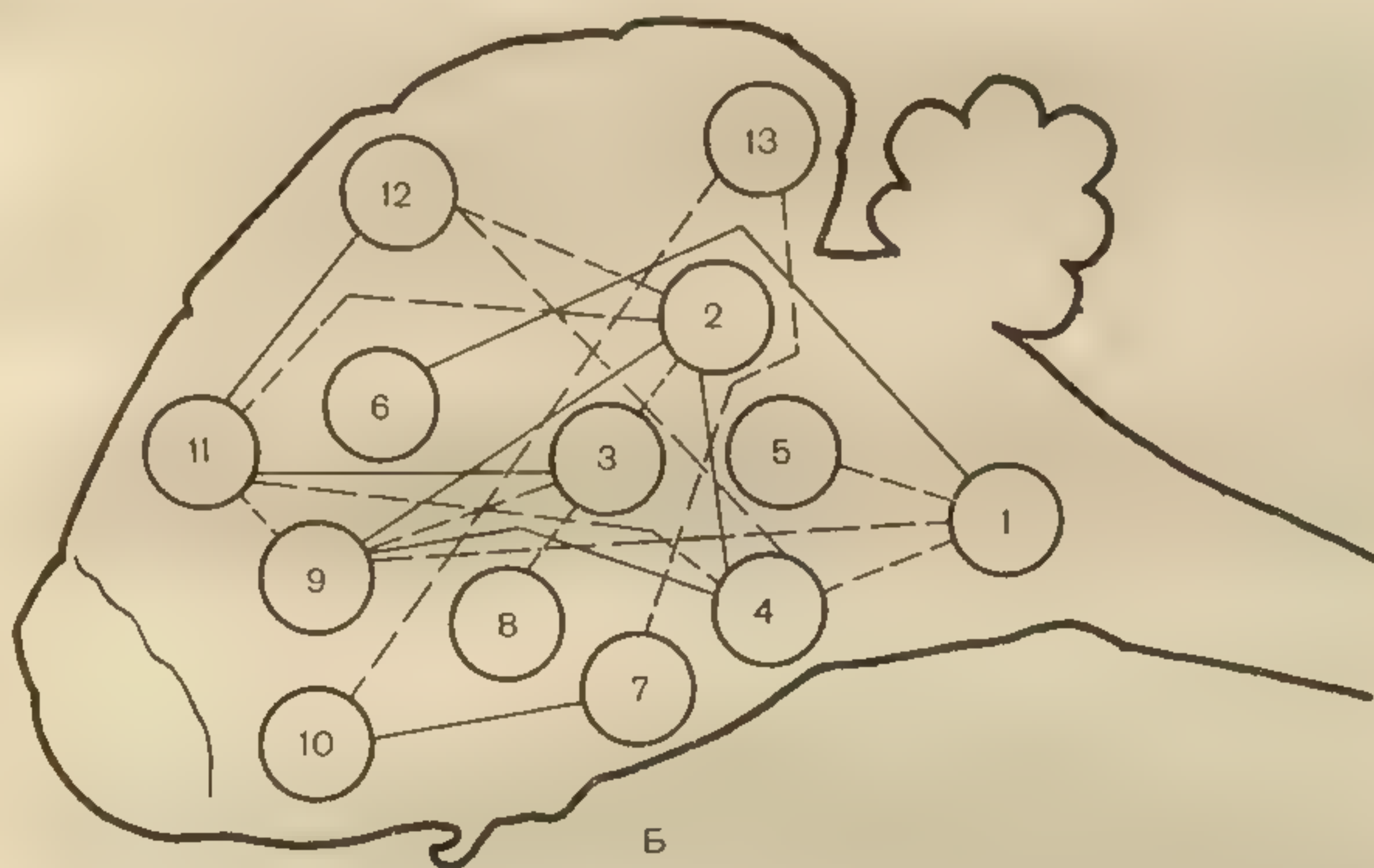
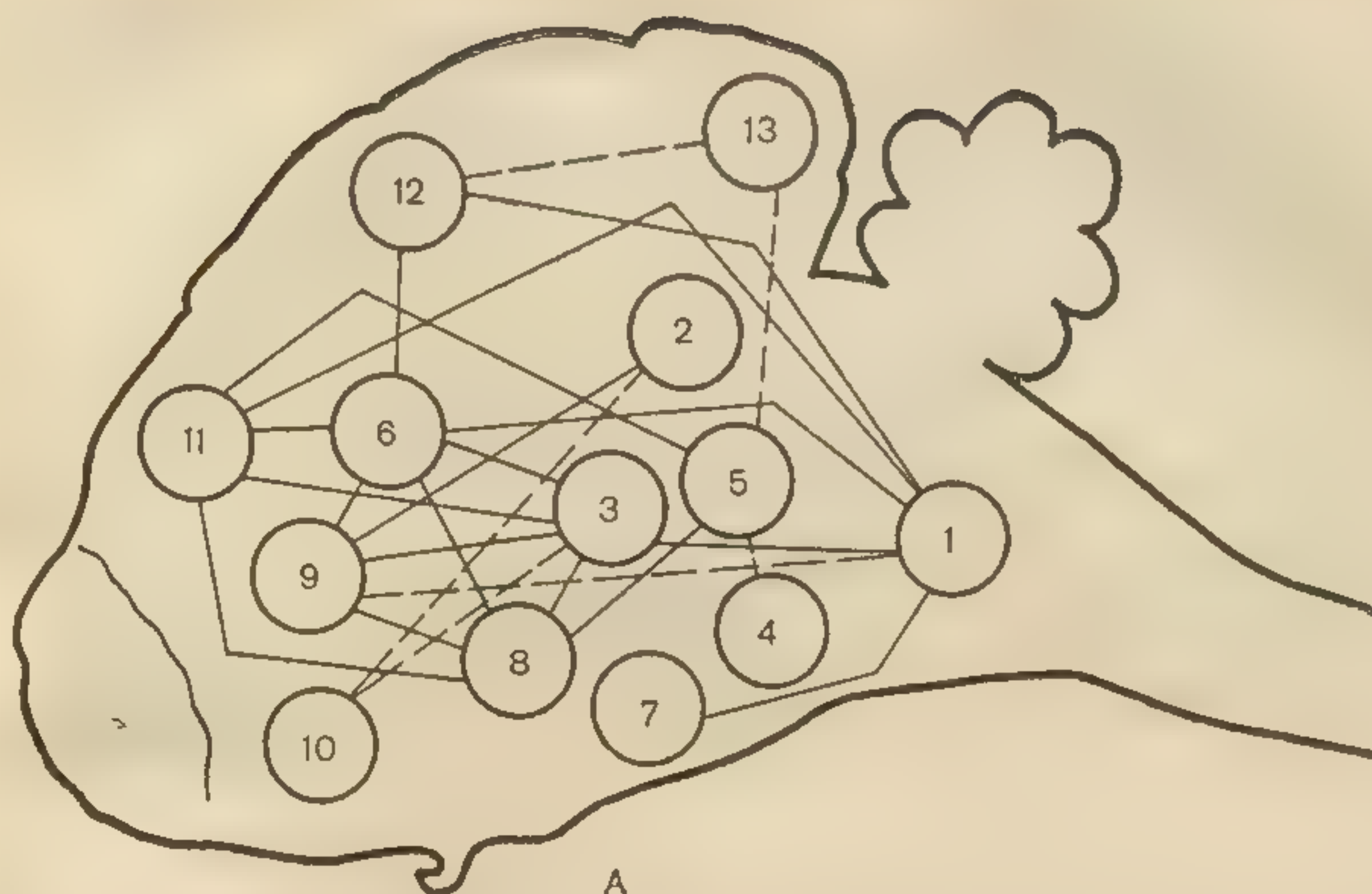


Рис. 20. Схема мозговых корреляционных матриц, формирующихся в контроле в момент предъявления тестов на краткосрочную память с высоким уровнем пищевой мотивации (А) и в условиях фармакологической оптимизации механизмов краткосрочной памяти (Б). Обозначения с 1 по 13 те же, что и на рис. 15. Сплошные линии — положительные корреляции, прерывистая — отрицательные связи.

имоотношения со степенью достоверности 99% формировались также между сосковидными телами и дорсальным участком морского конька, вентральным его участком и лобной областью коры. Эти связи носили положительный характер. Вместе с тем между дорсальным

участком морского конька, с одной стороны, лобными и височными областями новой коры — с другой, а также сетчатым образованием среднего мозга и сосковидными телами регистрировались отрицательные корреляции. Достоверность остальных 13 связей, представленных на рис. 20, составила 95%.

При сопоставлении результатов корреляционного анализа, полученных в контрольных исследованиях у животных с высокой пищевой мотивацией, с данными корреляционных матриц, выявленными у тех же собак в процессе фармакологической оптимизации памяти, видно (см. рис. 20), что в первом случае между различными парами тех или иных структур головного мозга устанавливались 24 достоверные корреляции, тогда как во втором случае их было только 20. Кроме того, улучшение краткосрочной памяти, вызванное нейротропными средствами, сопровождалось появлением 16 новых связей, которые отсутствовали в условиях контрольного запоминания. Выяснилось также, что между 4 парами структур корреляции оставались общими (сетчатое образование среднего мозга — извилина пояса, сетчатое образование среднего мозга — дорсомедиальная область миндалевидного тела, дорсомедиальная область миндалевидного тела — дорсальный участок морского конька, вентральный участок морского конька — кора лобной области).

Новые достоверные положительные связи были обнаружены между сосковидными телами и дорсомедиальной областью миндалевидного тела, сосковыми телами и дорсальным участком морского конька, латеральным отделом подбугорья и базально-латеральной областью миндалевидного тела, лобной и височной областями новой коры. Наряду с этим между дорсальным и вентральным участком морского конька, корой лобной области и сосковидными телами, дорсомедиальной областью миндалевидного тела и корой лобной области, сосковидными телами и сетчатым образованием среднего мозга, сосковидными телами и височной областью коры, затылочной областью коры, с одной стороны, и латеральным отделом подбугорья и базально-латеральной областью миндалевидного тела — с другой, а также между сетчатым образованием среднего мозга и передними ядрами зрительного бугра установились взаимоотношения с отрицательным знаком. Сходные отношения были харак-

терны и для вентрального участка морского конька с дорсомедиальной областью миндалевидного тела и вентромедиальным отделом подбугорной области, хотя в условиях контрольных опытов эти связи имели положительные знаки.

Результаты факторного анализа показали, что фармакологическая оптимизация формирования энграмм сопровождается группировкой исследуемых структур в 7 мозговых подсистем (факторов), доля которых в каждой системе составила соответственно 42,8, 20,7, 17,5, 7,9, 5,4, 4,0 и 1,7%. По величинам дисперсий видно, что значимыми являются только первые 3 фактора. При этом оказалось (рис. 21), что в первый с положительными знаками вошли сетчатое образование среднего мозга, вентральный участок морского конька, лобная и височная области новой коры и извилина пояса, а с отрицательными — дорсомедиальная область миндалевидного тела, дорсальный участок морского конька, сосковидные тела, вентромедиальное ядро подбугорной области и передние ядра зрительного бугра. Во втором факторе объединены с положительными связями затылочная область коры, а с противоположным знаком — латеральный отдел подбугорья и базально-латеральная часть миндалевидного тела. Третья значимая мозговая подсистема была представлена сетчатым образованием среднего мозга, извилиной пояса и дорсальным участком морского конька, которые обладали положительными связями, а также передними ядрами зрительного бугра, височной и лобной зонами новой коры с отрицательными знаками.

При сопоставлении результатов факторного анализа, полученных в контрольных опытах и в случае применения различных нейротропных средств, были выявлены коренные отличия в организации всех трех значимых факторов (см. рис. 24). Оказалось, что на фоне действия фармакологических веществ, улучшающих краткосрочную память и обучение животных, в первом факторе появились структуры с отрицательными знаками, которые отсутствовали в контрольных экспериментах. При этом из второй мозговой подсистемы были исключены дорсальный участок морского конька и сосковидные тела, которые переместились в первый фактор, но уже с отрицательными знаками. Вместе с тем фармакологическая оптимизация памяти привела к включению во вто-

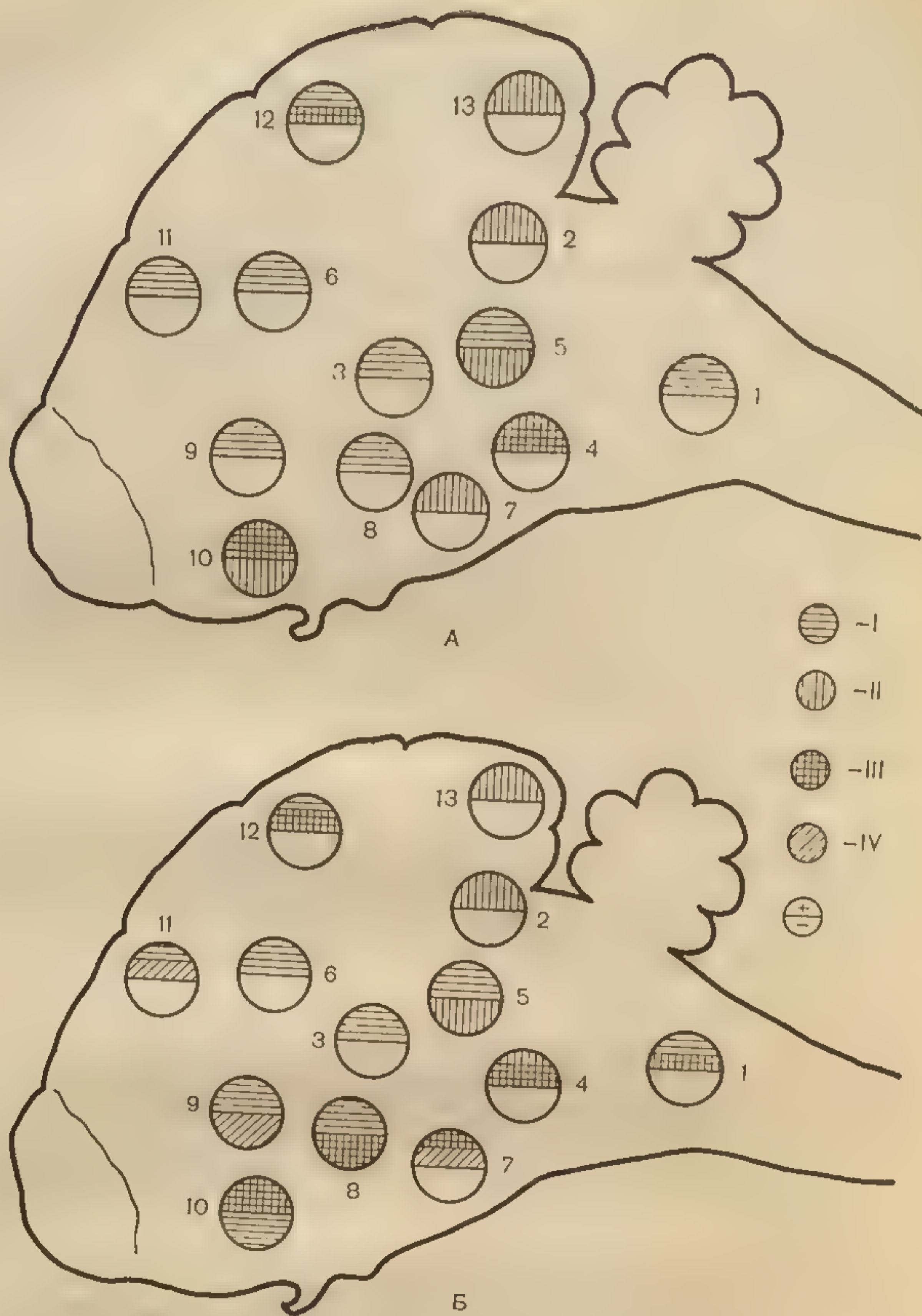


Рис. 21. Схема мозговых подсистем (факторов), формирующихся в момент предъявления тестов на краткосрочную память у собак с высоким уровнем пищевой мотивации (А) и в условиях фармакологической оптимизации механизмов краткосрочной памяти (Б). Обозначения с 1 по 13 те же, что и на рис. 15. I — IV — соответствующие факторы, + положительная доля, — отрицательная доля структуры в факторе.

рой фактор латерального отдела подбугорной области, а в третью подсистему — извилину поля и дорсальный участок морского конька, которые имели положительные

функциональная орга
под влиянием с
краткоср

Нарушения процесса
памяти, как было показано
логические вещества. Эти
ским группам. Такими же
зались в первую очередь
ские вещества метамизил
нарушающие синтез, де
аминов (тетурам, ретику
гормозящим действием на
грамм обладали также с
ственников дофамина и се
М-холинергическ
выраженными амнезичес
М-холинотитическим воз
изучении их влияния на
ко-ретикулярной системы
эти препараты наряду с
фактами оказывают на
различное влияние (табл
атропин в отличие от
шающих обучение и на
между уровнями возбу
среднего мозга, что выг
и ЭЭГ. Так, эти веще
того образования сер
функционального состо
чулацией этой структу
руемая на ЭЭГ. Однако
реакций, обусловленных
вания, существенно не
де несколько снижал
умение времени

знаки. Помимо этого, в третьем факторе с отрицательными знаками появились совершенно новые образования (передние ядра зрительного бугра, височная и лобная области новой коры), тогда как у контрольных животных в структуру этой подсистемы головного мозга с таким же функциональным знаком входило только вентромедиальное ядро подбугорной области.

**Функциональная организация деятельности мозга
под влиянием средств, ухудшающих
краткосрочную память**

Нарушения процессов обучения и кратковременной памяти, как было показано выше, вызывают фармакологические вещества, относящиеся к различным химическим группам. Такими нейротропными средствами оказались в первую очередь центральные М-холинолитические вещества метамизил и атропин, а также вещества, нарушающие синтез, депонирование и рецепцию катехоламинов (тетурам, резерпин, аминазин). Наряду с этим тормозящим действием на механизмы формирования энграмм обладали также соответствующие дозы предшественников дофамина и серотонина (ДОФА и 5-ОТФ).

М-холинергические средства. Наиболее выраженными амнезическими эффектами обладали М-холинолитические вещества метамизил и атропин. При изучении их влияния на возбудимость структур лимбико-ретикулярной системы и новой коры выяснилось, что эти препараты наряду с имеющимися у них общими эффектами оказывают на некоторые образования ЦНС различное влияние (табл. 9). Кроме того, метамизил и атропин в отличие от веществ других групп, также ухудшающих обучение и память, вызвали несоответствие между уровнями возбудимости сетчатого образования среднего мозга, что выражалось в изменениях поведения и ЭЭГ. Так, эти вещества снижали возбудимость сетчатого образования среднего мозга, когда показателем функционального состояния ее являлась вызванная стимуляцией этой структуры реакция активации, регистрируемая на ЭЭГ. Однако при этом пороги поведенческих реакций, обусловленных раздражением данного образования, существенно не изменялись, а в ряде случаев даже несколько снижались. Одновременно с этим резкое уменьшение времени отсроченных реакций и значитель-

Таблица 9

Влияние М-холинолитических средств на возбудимость структур мозга собак

Структура мозга	Пороги стимуляции структур, В		
	контроль	метамизил (0,1 мг/кг)	атропин (0,5 мг/кг)
Сетчатое образование среднего мозга:			
а) реакция активации на ЭЭГ	2,3±0,16 (1,9—2,7)	4,5±0,30 (3,8—5,2)	4,0±0,26 (3,4—4,6)
б) поведенческая реакция	2,3±0,16 (1,9—2,7)	2,0±0,17 (1,6—2,4)	2,2±0,13 (1,9—2,5)
Дорсальный участок морского конька	2,9±0,23 (2,4—3,4)	2,4±0,15 (1,9—2,7)	2,3±0,17 (1,9—2,7)
Вентральный участок морского конька	3,7±0,20 (3,3—4,1)	3,0±0,22 (2,5—3,5)	2,9±0,20 (2,5—3,3)
Сосковидные тела	3,5±0,33 (2,8—4,2)	3,3±0,26 (2,7—3,9)	3,5±0,26 (2,9—4,1)
Передние ядра зрительного бугра	3,1±0,22 (2,6—3,6)	3,3±0,18 (2,9—3,7)	3,8±0,21 (3,3—4,3)
Извилины пояса	4,5±0,26 (3,9—5,1)	4,7±0,22 (4,2—5,2)	3,7±0,17 (3,3—4,1)
Латеральный отдел подбугорной области	3,9±0,30 (3,2—4,6)	4,9±0,25 (4,3—5,5)	3,0±0,21 (2,5—3,5)
Вентромедиальное ядро подбугорной области	3,3±0,32 (2,5—4,1)	3,0±0,26 (2,4—3,6)	3,3±0,30 (2,6—4,0)
Дорсомедиальная область миндалевидного тела	3,5±0,18 (3,1—3,9)	2,8±0,20 (2,4—3,2)	2,6±0,20 (2,2—3,0)
Базально-латеральная область миндалевидного тела	2,8±0,22 (2,3—3,3)	3,4±0,20 (3,0—3,8)	2,1±0,15 (1,8—2,4)
Лобная область коры	4,9±0,26 (4,3—5,5)	5,6±0,22 (5,1—6,1)	4,0±0,25 (3,4—4,6)
Височная область коры	4,5±0,32 (3,7—5,3)	4,8±0,30 (4,1—5,5)	4,3±0,23 (3,8—4,8)
Затылочная область коры	4,7±0,18 (4,3—5,1)	5,4±0,21 (4,9—5,9)	4,0±0,22 (3,5—4,5)

Примечание. $p=0,05$; в скобках — доверительные границы.

ное ухудшение обучения собак, вызванное блокадой центральных М-холинорецепторов, сопровождалось повышением уровня возбудимости как дорсального, так и вент-

Табл.
ность структуры
Ур, в
атропин
(0,5 мг)

рального участков морского конька, пороги раздражения которых снижались в среднем на 20%. Функциональное состояние сосковидных тел на фоне действия этих веществ, а также передних ядер зрительного бугра, извилины пояса и при введении метамизила не изменялось. Однако возбудимость последней структуры при инъекции атропина повышалась в среднем на 18%, тогда как уровень возбудимости передних ядер зрительного бугра в этом случае, напротив, снижался на 23%.

4,0±0,26
(3,4—4,6)
2,2±0,13
(1,9—2,5)
2,3±0,17
(1,9—2,7)
2,9±0,20
(2,5—3,3)
3,5±0,26
(2,9—4,1)
3,8±0,21
(3,3—4,3)
3,7±0,17
(3,3—4,1)
3,0±0,21
(2,5—3,5)
3,3±0,30
(2,6—4,0)
2,6±0,20
(2,2—3,0)
2,1±0,15
(1,8—2,4)
4,0±0,25
(3,4—4,6)
4,3±0,23
(3,8—4,8)
4,0±0,22
(3,5—4,5)

Метамизил и атропин не оказывали существенного влияния и на вентромедиальное ядро подбугорной области, но эффекты их в отношении латеральной области этого образования как в условиях отсроченных реакций, так и у контрольных животных были совершенно различными. Так, на фоне действия метамизила пороги раздражения латерального отдела подбугорья повышались на 25%, а при применении атропина снижались на 22%. Эти вещества оказывали аналогичное действие и на базально-латеральную часть миндалевидных тел. Одновременно с этим метамизил и атропин повышали уровень возбудимости дорсомедиальной части этой структуры.

Исследуемые препараты оказывали противоположные эффекты на лобную и затылочную области новой коры. В этих опытах метамизил несколько угнетал, а атропин повышал возбудимость этих образований. Функциональное состояние височной области коры при введении метамизила и атропина достоверно не изменялось, хотя сохранялась тенденция к угнетению в первом случае и к возбуждению во втором.

Вещества, нарушающие синтез, депонирование и рецепцию катехоламинов. Ухудшение кратковременной памяти и обучения, как было показано выше, вызывали также тетурам, резерпин и аминазин, обуславливающие соответственно нарушение синтеза, депонирования и рецепции катехоламинов.

Результаты наших опытов, в которых проводилось исследование возбудимости структур головного мозга на фоне действия этих веществ, показали, что эффекты их у интактных собак и у тех же животных при кратковременном хранении навыка в основном одинаковы. При этом нарушение биосинтеза норадреналина тетурамом существенно не влияло на возбудимость сетчатого образования среднего мозга (табл. 10), тогда как аминазин достоверно угнетал ее. Истощение депо норадрена-

лина и серотонина при помощи резерпина также способствовало снижению возбудимости этой структуры.

Таблица 10

Возбудимость структур мозга при воздействии
адренергическими соединениями

Структура мозга	Пороги стимуляции структур, В			
	контроль	тетурам (300 мг/кг)	аминазин (2 мг/кг)	резерпин (0,1 мг/кг)
Сетчатое образование среднего мозга	$2,3 \pm 0,16$ (1,9—2,7)	$2,5 \pm 0,18$ (2,1—2,9)	$3,1 \pm 0,15$ (2,8—3,4)	$2,8 \pm 0,16$ (2,5—3,1)
Дорсальный участок морского конька	$2,9 \pm 0,23$ (2,4—3,4)	$2,4 \pm 0,17$ (2,0—2,8)	$2,1 \pm 0,20$ (1,7—2,5)	$2,3 \pm 0,18$ (1,9—2,7)
Вентральный участок морского конька	$3,7 \pm 0,20$ (3,3—4,1)	$3,5 \pm 0,21$ (3,0—4,0)	$3,0 \pm 0,17$ (2,6—3,4)	$3,0 \pm 0,19$ (2,6—3,4)
Сосковидные тела	$3,5 \pm 0,33$ (2,8—4,2)	$3,7 \pm 0,30$ (3,0—4,4)	$5,0 \pm 0,26$ (4,4—5,6)	$4,5 \pm 0,23$ (4,0—5,0)
Передние ядра зрительного бугра	$3,1 \pm 0,22$ (2,6—3,6)	$3,0 \pm 0,20$ (2,6—3,4)	$2,8 \pm 0,20$ (2,4—3,2)	$2,4 \pm 0,18$ (2,0—2,8)
Извилины пояса	$4,5 \pm 0,26$ (3,9—5,1)	$4,5 \pm 0,26$ (3,9—5,1)	$4,3 \pm 0,23$ (3,8—4,8)	$3,6 \pm 0,21$ (3,1—4,1)
Латеральный отдел подбугорной области	$3,9 \pm 0,30$ (3,2—4,6)	$4,1 \pm 0,28$ (3,4—4,8)	$4,1 \pm 0,30$ (3,4—4,8)	$4,9 \pm 0,26$ (4,3—5,5)
Вентромедиальное ядро подбугорной области	$3,3 \pm 0,32$ (2,5—4,1)	$3,5 \pm 0,25$ (2,9—4,1)	$4,3 \pm 0,22$ (3,8—4,8)	$2,5 \pm 0,19$ (2,1—2,9)
Дорсомедиальная область миндалевидного тела	$3,5 \pm 0,18$ (3,1—3,9)	$2,7 \pm 0,15$ (2,4—3,0)	$2,8 \pm 0,20$ (2,4—3,2)	$2,8 \pm 0,17$ (2,4—3,2)
Базально-латеральная область миндалевидного тела	$2,8 \pm 0,22$ (2,3—3,3)	$2,2 \pm 0,18$ (1,8—2,6)	$2,2 \pm 0,18$ (1,8—2,6)	$2,1 \pm 0,20$ (1,7—2,5)
Лобная область коры	$4,9 \pm 0,26$ (4,3—5,5)	$5,0 \pm 0,23$ (4,5—5,5)	$5,2 \pm 0,25$ (4,6—5,8)	$4,7 \pm 0,23$ (4,2—5,2)
Височная область коры	$4,5 \pm 0,32$ (3,7—5,3)	$4,5 \pm 0,32$ (3,7—5,3)	$4,6 \pm 0,28$ (3,9—5,3)	$4,2 \pm 0,26$ (3,6—4,8)
Затылочная область коры	$4,7 \pm 0,18$ (4,3—5,1)	$4,5 \pm 0,21$ (4,0—5,0)	$4,9 \pm 0,20$ (4,5—5,3)	$4,4 \pm 0,19$ (4,0—4,8)

Примечание. $p=0,05$; в скобках — доверительные границы.

Тетурам был неэффективен в отношении вентрального участка морского конька, возбудимость которого на фоне действия аминазина и резерпина, напротив, повышалась. Но тетурам наряду с резерпином и аминазином оказывал возбуждающее действие на дорсальную часть морского конька (см. табл. 10). В этих опытах пороги раздражения данной структуры снижались соответственно на 17, 26 и 21%.

Нарушение биосинтеза норадреналина не приводило к достоверным изменениям функционального состояния сосковидных тел, передних ядер зрительного бугра, извилины пояса, а также исследуемых зон подбугорья. Пороги раздражения латерального отдела подбугорья, извилины пояса и передних ядер зрительного бугра не изменялись и при введении аминазина. Однако аминазин и резерпин оказывали угнетающее влияние на сосковидные тела, уровень возбудимости которых уменьшался соответственно на 42 и 30%. Снижение продолжительности отсроченных реакций и скорости образования пищевых условных рефлексов у животных, которым предварительно вводили резерпин, сопровождалось повышением возбудимости передних ядер зрительного бугра и извилины пояса, тогда как на латеральный отдел подбугорья резерпин оказывал противоположное действие.

Как указывалось выше, функциональное состояние вентромедиального ядра подбугорной области на фоне действия тетурама не изменялось. Однако уровень возбудимости этого образования снижался на 31% при инъекции аминазина и, напротив, повышался на 25% после введения резерпина. Одновременно с этим все исследуемые вещества оказывали стимулирующее влияние на дорсомедиальную, базально-латеральную области миндалевидного тела, пороги раздражения которых уменьшались на 20—23% (рис. 22). Возбудимость же различных областей коры на фоне действия тетурама, аминазина и резерпина, как в условиях запоминания, так и у интактных животных, достоверно не изменялась.

Предшественники дофамина и серотонина. ДОФА и 5-ОТФ оказывали на кратковременную память и обучение собак менее выраженный тормозной эффект, чем центральные М-холинолитические средства. На фоне действия ДОФА и 5-ОТФ на ЭЭГ регистрировалась своеобразная реакция активации, которая прояв-

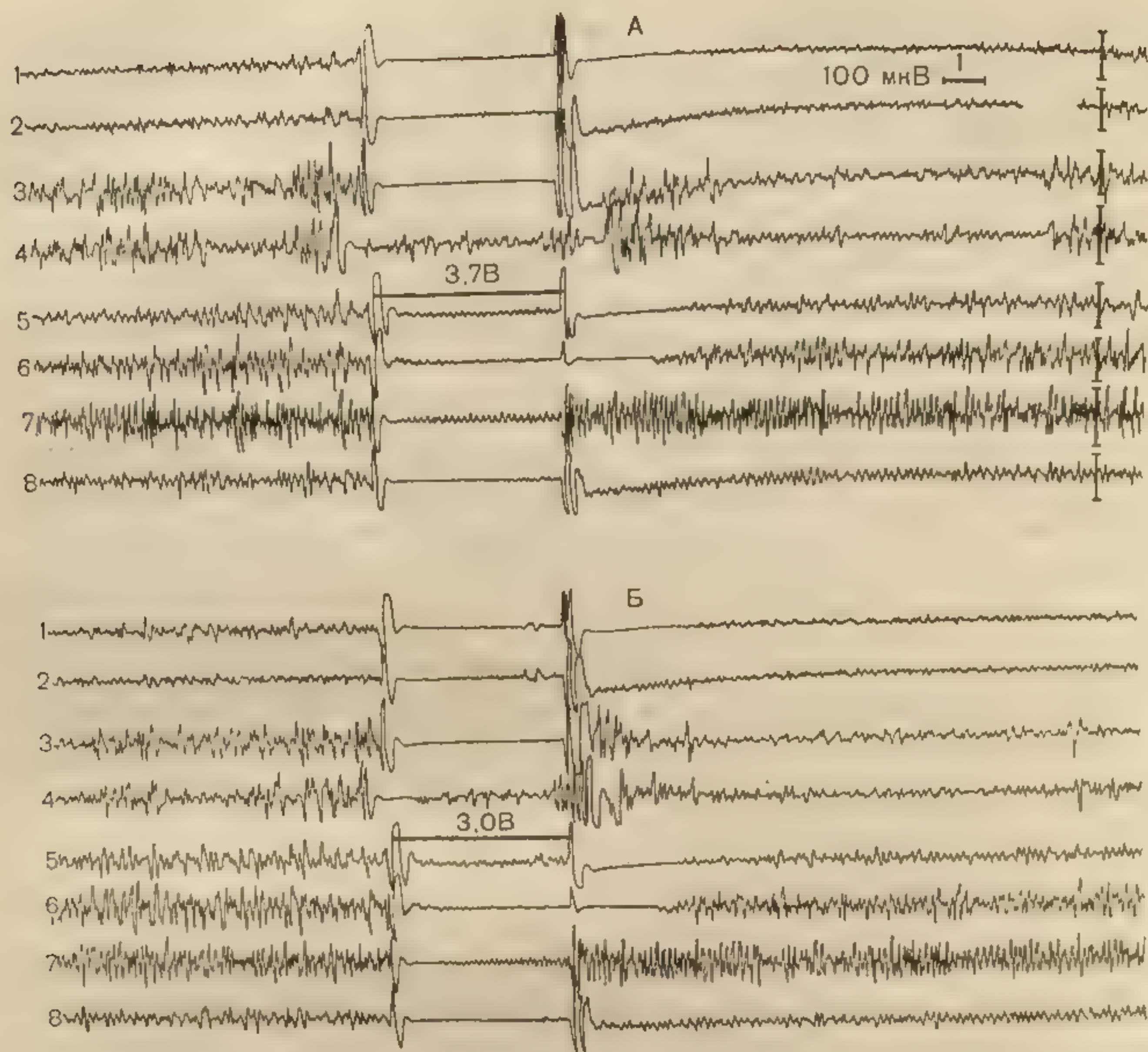


Рис. 22. Влияние тетрама (300 мг/кг) на уровень возбудимости дорсомедиальной области миндалевидного тела (Б).

А — контроль. 1 — лобная область коры; 2 — височная область коры; 3 — базально-латеральная область миндалевидного тела; 4 — дорсомедиальная область миндалевидного тела; 5 — сосковидные тела; 6 — дорсальный участок морского конька; 7 — вентральный участок морского конька; 8 — сетчатое образование среднего мозга.

Прямая линия — период раздражения дорсо-медиальной области миндалевидного тела.

лялась эффектом десинхронизации в новой коре и извилине пояса, вместе с тем характеризовалась отсутствием стабилизации основного ритма в сетчатом образовании среднего мозга и морском коньке. Одновременно с этим отмечалось уменьшение частоты колебаний в биоэлектрической активности сосковидных тел, передних ядер зрительного бугра и латерального отдела подбугорной области. Аналогичный эффект наблюдался и в отношении вентромедиального ядра подбугорной области при введении 5-ОТФ, тогда как ДОФА существенно не изменял биоэлектрическую активность данного образования. Эти препараты повышали также частоту колебаний в биоэлектрической активности дорсомедиальной области

миндалевидного тела и не влияли на потенциалы базально-латеральной зоны ее. В условиях отсроченного запоминания на фоне действия ДОФА и 5-ОТФ была зарегистрирована четкая, но кратковременная реакция активации на ЭЭГ, для которой характерно наличие синхронизированного ритма в сетчатом образовании среднего мозга и тета-ритма в морском коньке.

При измерении уровней возбудимости структур лимбико-ретикулярной системы и новой коры, обусловленных введением предшественников дофамина и серотонина в их биосинтезе, оказалось, что эффекты этих веществ на мозговые образования в период отсроченных реакций и у контрольных животных существенно не отличались. В этих экспериментах ДОФА и 5-ОТФ достоверно не влияли на возбудимость сетчатого образования среднего мозга и дорсального участка морского конька. Вместе с тем повышение уровня эндогенного серотонина существенно не изменяло функциональное состояние вентрального участка морского конька, передних ядер зрительного бугра и извилины пояса (табл. 11), тогда как введение ДОФА приводило к увеличению возбудимости первых двух структур головного мозга соответственно на 22 и 32% и к угнетению последнего образования на 25%.

На сосковидные тела оба препарата оказывали стимулирующее действие, которое было выражено в большей степени у ДОФА, чем у 5-ОТФ. В данных опытах пороги раздражения этой структуры снижались соответственно на 27 и 20%. Одновременно со стимулирующими эффектами данных веществ на сосковидные тела отмечалось тормозное влияние их на латеральный отдел подбугорной области, уровень возбудимости которого уменьшался на 29% при использовании ДОФА и на 23% при применении 5-ОТФ. Функциональное состояние вентромедиального ядра данной структуры изменялось только на фоне действия последнего вещества. Пороги стимуляции при этом увеличивались на 25%, т. е. повышение уровня эндогенного серотонина приводило к угнетению как вентромедиального ядра, так и латерального отделов подбугорья, тогда как введение предшественника катехоламинов способствовало развитию подобного эффекта только в отношении латерального отдела и не оказывало действия на вентромедиальное ядро подбугорной области. Уменьшение продолжительности отсрочен-

ных реакций и снижение скорости образования ситуационных условных рефлексов в этих экспериментах не сопровождалось какими-либо существенными изменениями функционального состояния дорсомедиальной и базально-латеральной частей миндалевидного тела, а также уровней возбудимости исследуемых областей новой коры.

Таблица 11

Влияние предшественников моноаминов на возбудимость структур мозга собак

Структура мозга	Пороги стимуляции структур, В		
	контроль	ДОФА (30 мг/кг)	5-ОТФ (15 мг/кг)
Сетчатое образование среднего мозга	2,3±0,16 (1,9—2,7)	2,1±0,17 (1,7—2,5)	2,0±0,16 (1,6—2,4)
Дорсальный участок морского конька	2,9±0,23 (2,4—3,4)	3,1±0,21 (2,6—3,6)	2,8±0,19 (2,4—3,2)
Вентральный участок морского конька	3,7±0,20 (3,3—4,1)	2,9±0,23 (2,4—3,4)	3,5±0,25 (2,9—4,1)
Сосковидные тела	3,5±0,33 (2,8—4,2)	2,6±0,18 (2,2—3,0)	2,8±0,18 (2,4—3,2)
Передние ядра зрительного бугра	3,1±0,22 (2,6—3,6)	2,1±0,16 (1,7—2,5)	3,1±0,20 (2,7—3,5)
Извилины пояса	4,5±0,26 (3,9—5,1)	5,6±0,29 (4,9—6,3)	4,5±0,25 (3,9—5,1)
Латеральный отдел подбугорной области	3,9±0,30 (3,2—4,6)	5,0±0,32 (4,2—5,8)	4,8±0,26 (4,2—5,4)
Вентромедиальное ядро подбугорной области	3,3±0,32 (2,5—4,1)	3,6±0,30 (2,9—4,3)	4,1±0,23 (3,6—4,6)
Дорсомедиальная область миндалевидного тела	3,5±0,18 (3,1—3,9)	3,3±0,17 (2,9—3,7)	3,5±0,18 (3,1—3,9)
Базально-латеральная область миндалевидного тела	2,8±0,22 (2,3—3,3)	3,0±0,20 (2,6—3,4)	2,7±0,22 (2,2—3,2)
Лобная область коры	4,9±0,26 (4,3—5,5)	4,7±0,23 (4,2—5,2)	4,7±0,25 (4,1—5,3)
Височная » »	4,5±0,32 (3,7—5,3)	4,8±0,29 (4,1—5,5)	4,7±0,30 (4,0—5,4)
Затылочная » »	4,7±0,18 (4,3—5,1)	4,5±0,20 (4,1—4,9)	4,5±0,22 (4,0—5,0)

Примечание. $p=0,05$; в скобках — доверительные границы.

При анализе корреляционных матриц, полученных на ЭВМ «Минск-32» при нарушении кратковременной памяти и обучения, обусловленном различными фармакологическими веществами, выяснилось, что в этих экспериментах между исследуемыми образованиями лимбико-ретикулярной системы и новой коры формировалось 14 достоверных связей. Так, положительные корреляции с высокой степенью достоверности (99,9 и 99%) устанавливались между лобной и затылочной областями коры, дорсальным участком морского конька и дорсомедиальной областью миндалевидного тела, извилиной пояса и височной областью новой коры, базально-латеральной областью миндалевидного тела и височной областью коры. Отрицательная связь отмечалась между дорсальным участком морского конька и сосковидными телами. Достоверность остальных корреляций, представленных на рис. 23, составляла 95%.

На этом же рисунке показана схема корреляционной матрицы, характеризующей взаимоотношения между различными структурами головного мозга в условиях исходного запоминания у животных с высоким уровнем пищевой мотивации, которым в последующих опытах вводили нейротропные средства, нарушающие краткосрочную память и обучение. Сопоставляя контрольные данные с результатами опытов, нетрудно заметить, что при фармакологическом угнетении краткосрочной памяти между образованиями головного мозга формируются качественно иные взаимоотношения.

Оказалось, что наряду с уменьшением количества достоверных связей в последнем случае отмечалось появление 11 новых корреляций, которые отсутствовали ранее. Такие связи устанавливались между дорсальным участком морского конька, с одной стороны, и сосковидными телами, извилиной пояса и сетчатым образованием среднего мозга — с другой, а также между базально-латеральной областью миндалевидного тела и сосковидными телами, височной, затылочной областями коры и извилиной пояса. Наряду с этим новые отношения формировались между затылочной и лобными областями коры, а также височной ее областью, между извилиной пояса и сосковидными телами, латеральным отделом подбугорья и передними ядрами зрительного бугра.

Результаты факторного анализа показали, что на фоне действия нейротропных веществ, нарушающих

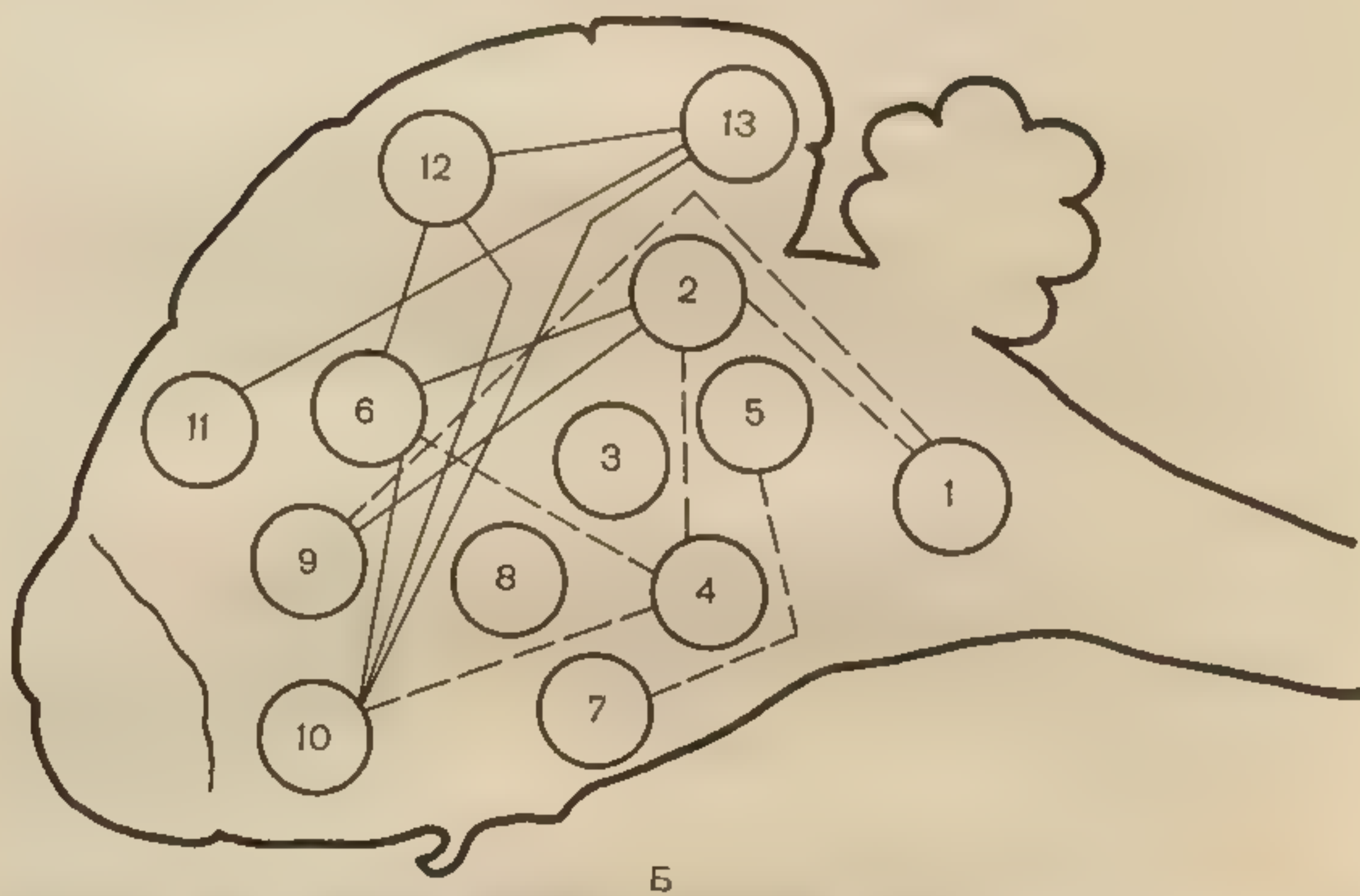
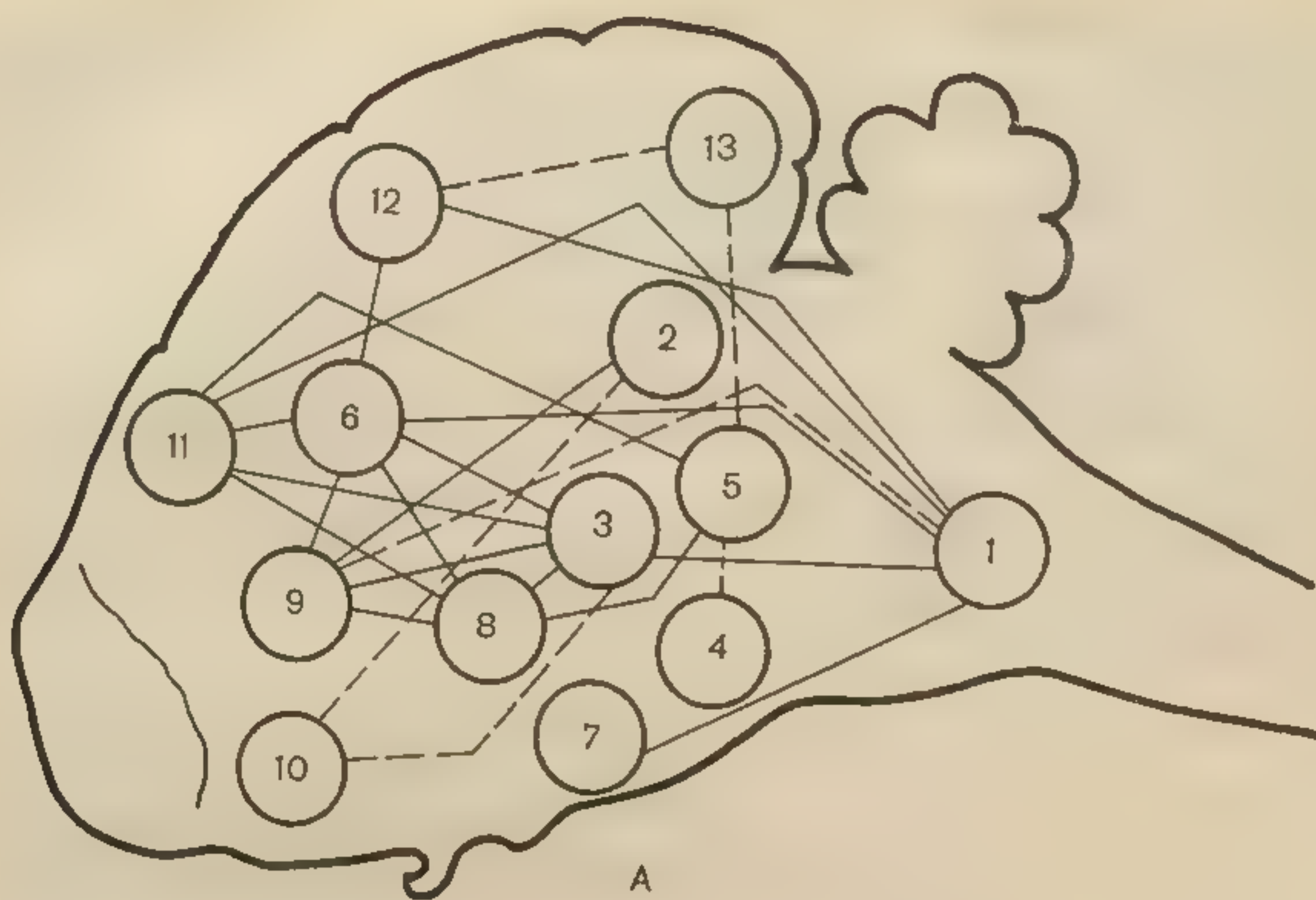


Рис. 23. Схема корреляционных матриц мозга, формирующихся в контроле в момент предъявления тестов на краткосрочную память у собак с высоким уровнем пищевой мотивации (А) и в условиях фармакологического нарушения краткосрочной памяти (Б).

Обозначения с 1 по 13 те же, что и на рис. 15.

Сплошные линии — положительные корреляции, прерывистые — отрицательные связи.

краткосрочную память и обучение собак, исследуемые образования лимбико-ретикулярной системы и новой коры группируются в 6 факторов, из которых значитель-

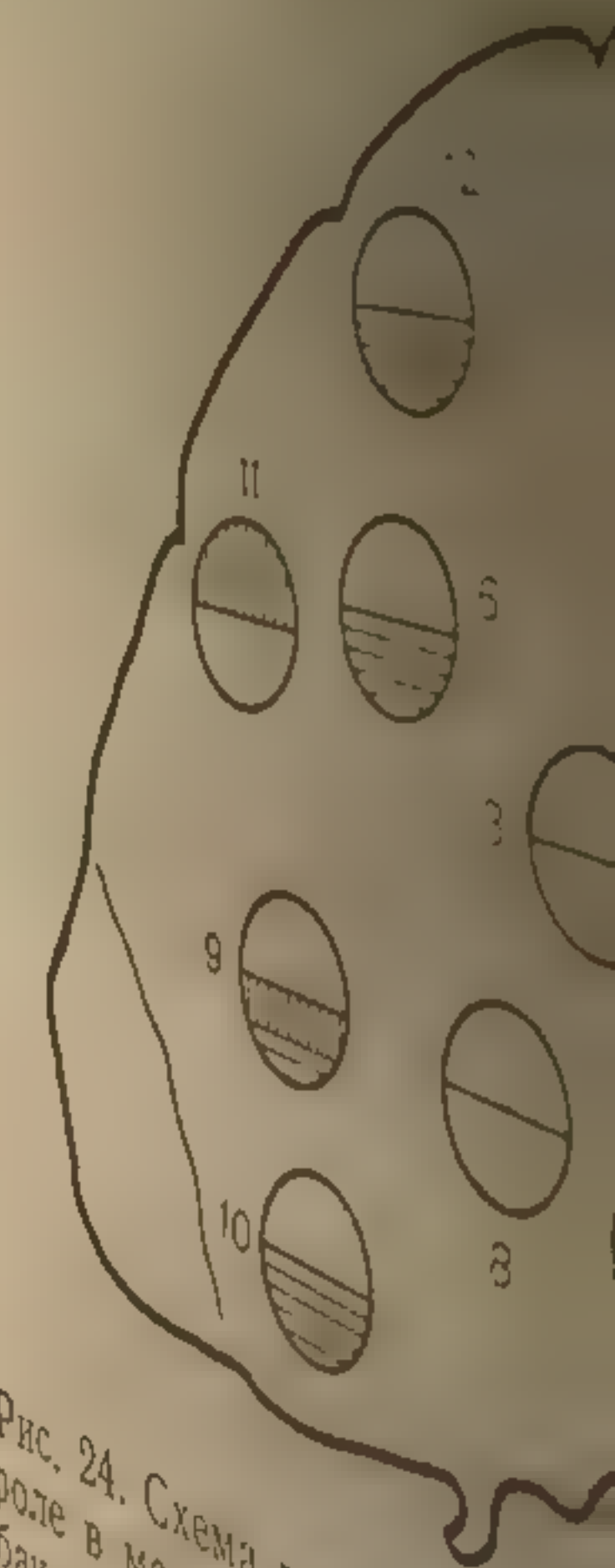
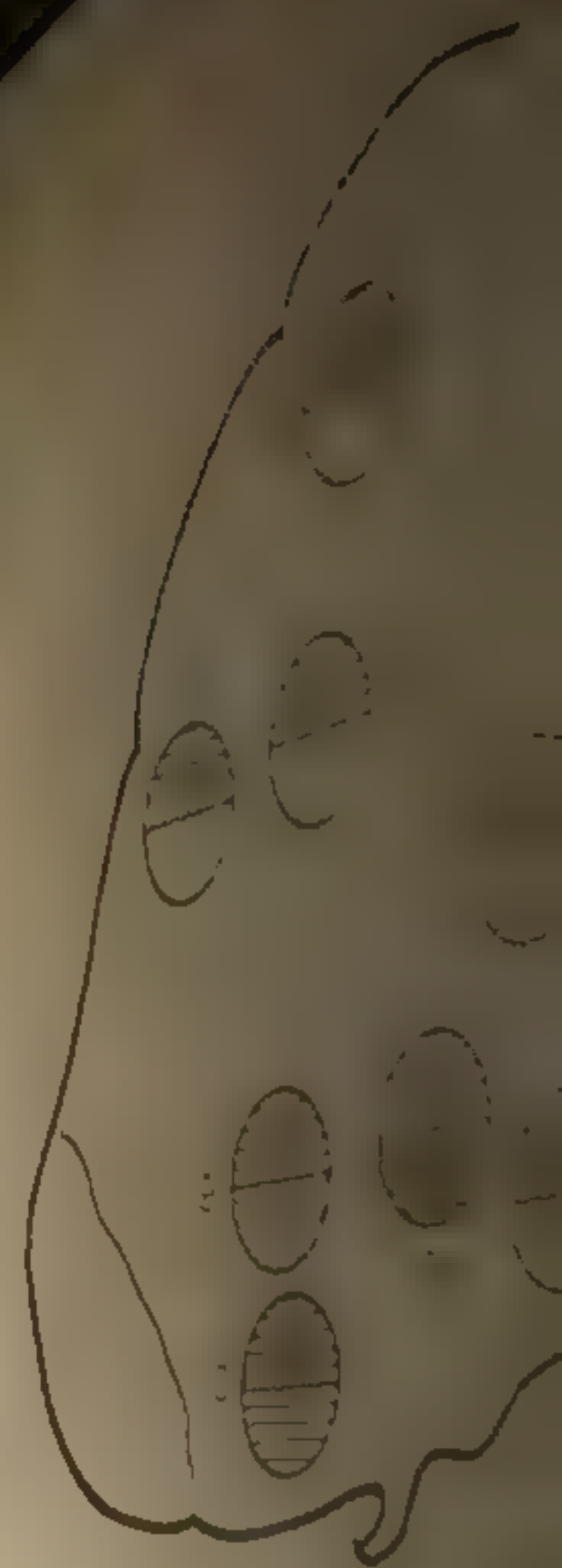


Рис. 24. Схема подсистем мозга, формирующихся в момент предъявления тестов на краткосрочную память у собак с высоким уровнем пищевой мотивации (А) и в условиях фармакологического нарушения краткосрочной памяти (Б).

Обозначения с 1 по 13 те же, что и на рис. 15. Сплошные линии — положительные корреляции, прерывистые — отрицательные связи.



Рис. 24. Схема подсистем мозга (факторов), формирующихся в контроле в момент предъявления тестов на краткосрочную память у собак с высоким уровнем пищевой мотивации (А) и в условиях фармакологического нарушения краткосрочной памяти (Б).

Обозначения с 1 по 13 те же, что и на рис. 15. I — IV — соответствующие факторы, + положительная доля, — отрицательная доля структуры в факторе.

ными оказались только первые 3 (дисперсии их составили соответственно 40,2, 44,6 и 13,1%). В первую мозговую подсистему, доля которой была наиболее высокой, с положительными связями вошли сосковидные тела и сетчатое образование среднего мозга, а с отрицательны-

ми — извилина пояса и височная область новой коры, базально-латеральная и дорсомедиальная области миндалевидного тела, дорсальный участок морского конька, латеральный отдел подбугорной области и затылочная область коры (рис. 24). Во втором факторе с положительными величинами оказались затылочная, лобная области новой коры и сетчатое образование среднего мозга, а с противоположным знаком — дорсальный участок морского конька и дорсомедиальная область миндалевидного тела. Третья значимая мозговая подсистема была представлена соответственно передними ядрами зрительного бугра и сетчатым образованием среднего мозга, латеральным отделом подбугорной области и сосковидными телами (см. рис. 24).

При сравнительном анализе результатов, полученных в условиях фармакологического угнетения механизмов формирования энграмм, с данными исходного факторного анализа видно (см. рис. 24), что на фоне действия нейротропных средств происходит коренная перестройка всех трех факторов. В частности, в первой наиболее значимой подсистеме головного мозга появились структуры (сосковидные тела, базально-латеральная область миндалевидного тела, дорсальный участок морского конька, латеральный отдел подбугорной области и затылочная зона коры), которые отсутствовали в ней в контрольных опытах. Вместе с тем ряд образований мозга (извилины пояса, височная область коры, дорсомедиальная область миндалевидного тела) вошли в этот фактор с отрицательными знаками, тогда как в случае исходного запоминания они имели положительные знаки. Во второй и третьей подсистемах сохранились только затылочная область коры и сетчатое образование среднего мозга, а появление других структур, перечисленных выше, определялось уже эффектами фармакологических веществ, которые нарушали в наших опытах краткосрочную память и обучение животных.

**Функциональная организация деятельности мозга
под влиянием средств, не изменяющих
краткосрочную память**

Каковы же закономерности в интрацентральных отношениях между различными структурами головного мозга в случае, если то или иное фармакологическое ве-

щество не оказывает заметного влияния на процесс обучения и краткосрочную память. Ответ на этот вопрос мы попытались найти при изучении нейрофизиологических механизмов действия стимулятора ЦНС кофеина, непрямого адреномиметического средства кокаина, центрального Н-холиноблокатора β -этилдифацила и метизергида, угнетающего D-серотонинреактивные системы. Эти вещества, как было установлено выше, существенно не влияли на краткосрочную память и обучение собак или в ряде случаев оказывали лишь слабый эффект.

Исследование механизмов центрального действия этих нейротропных средств проводили как в условиях отсроченного запоминания, так и у интактных животных.

Кофеин. Ранее нами было показано (см. главу 3), что кофеин, примененный в широком диапазоне доз, не оказывал влияния на краткосрочную память и скорость образования ситуационных рефлексов у животных, обладающих хорошей способностью к обучению. У собак с низкой способностью к обучению при введении этого препарата наблюдался слабый стимулирующий эффект.

При определении порогов раздражения различных структур мозга у интактных собак (табл. 12) выяснилось, что кофеин достоверно не изменяет возбудимость сетчатого образования среднего мозга, сосковидных тел, передних ядер зрительного бугра, извилины пояса и латерального отдела подбугорной области. Одновременно с этим на фоне его действия отмечалось снижение уровней возбудимости дорсального и вентрального отделов морского конька, пороги стимуляции которых увеличивались соответственно на 23 и 16%. Аналогичное влияние в этих экспериментах кофеин оказывал и на вентромедиальное ядро подбугорной области. Наряду с тормозными эффектами при его введении наблюдалось повышение возбудимости дорсомедиальной и базальнолатеральной области миндалевидного тела. Стимулирующее действие кофеина на лобную область новой коры обычно не превышало 15—18%, а функциональное состояние первичных зрительных и слуховых областей коры подвергалось при этом недостоверным изменениям. При определении порогов раздражения структур во время отсроченных реакций на фоне действия кофеина отмечалось повышение возбудимости сетчатого образования среднего мозга и латерального отдела подбугорной области. Вместе с тем функциональное состояние вен-

Таблица 12

Влияние веществ, не изменяющих краткосрочную память и обучение, на возбудимость структур мозга собак

Структура мозга	Пороги стимуляции структур, В				
	контроль	кофеин (15 мг/кг)	кокаин (1 мг/кг)	β -этил- дифацил (3 мг/кг)	метизергид (1 мг/кг)
Сетчатое образование среднего мозга	$2,3 \pm 0,16$ (1,9—2,7)	$2,4 \pm 0,17$ (1,7—2,5)	$1,7 \pm 0,11$ (1,5—1,9)	$2,4 \pm 0,18$ (2,0—2,8)	$2,3 \pm 0,16$ (1,9—2,7)
Дорсальный участок морского конька	$2,9 \pm 0,23$ (2,4—3,4)	$3,6 \pm 0,20$ (3,2—4,0)	$3,4 \pm 0,15$ (3,1—3,7)	$4,1 \pm 0,21$ (3,6—4,6)	$2,8 \pm 0,22$ (2,3—3,3)
Вентральный участок морского конька	$3,7 \pm 0,20$ (3,3—4,1)	$4,3 \pm 0,18$ (3,9—4,7)	$3,0 \pm 0,13$ (2,7—3,3)	$3,5 \pm 0,23$ (3,0—4,0)	$3,6 \pm 0,19$ (3,2—4,0)
Сосковидные тела	$3,5 \pm 0,33$ (2,8—4,2)	$3,6 \pm 0,29$ (2,9—4,3)	$3,7 \pm 0,26$ (3,1—4,3)	$4,3 \pm 0,22$ (3,8—4,8)	$3,4 \pm 0,30$ (2,7—4,1)
Передние ядра зрительного бугра	$3,1 \pm 0,22$ (2,6—3,6)	$2,9 \pm 0,20$ (2,5—3,3)	$2,9 \pm 0,20$ (2,5—3,3)	$2,8 \pm 0,15$ (2,5—3,1)	$2,5 \pm 0,17$ (2,1—2,9)
Извилины пояса	$4,5 \pm 0,26$ (3,9—5,1)	$4,3 \pm 0,23$ (3,8—4,8)	$3,4 \pm 0,19$ (3,0—3,8)	$3,5 \pm 0,22$ (3,0—4,0)	$4,7 \pm 0,28$ (4,0—5,4)
Латеральный отдел подбугорной области	$3,9 \pm 0,30$ (3,2—4,6)	$3,6 \pm 0,26$ (3,0—4,2)	$3,7 \pm 0,25$ (3,1—4,3)	$3,7 \pm 0,30$ (3,0—4,4)	$3,9 \pm 0,30$ (3,2—4,6)
Вентромедиальное ядро подбугорной области	$3,3 \pm 0,32$ (2,5—4,1)	$4,2 \pm 0,21$ (3,7—4,7)	$2,4 \pm 0,17$ (2,0—2,8)	$3,5 \pm 0,28$ (2,8—4,2)	$3,5 \pm 0,30$ (2,8—4,2)
Дорсомедиальная область миндалевидного тела	$3,5 \pm 0,18$ (3,1—3,9)	$2,9 \pm 0,18$ (2,5—3,3)	$2,7 \pm 0,15$ (2,4—3,0)	$4,2 \pm 0,20$ (3,8—4,6)	$3,0 \pm 0,15$ (2,7—3,3)

Структура мозга	контроль
Базально-латеральная область миндалевидного тела	$2,8 \pm 0,22$ (2,3—3,3)
Лобная область коры	$4,9 \pm 0,25$ (4,3—5,5)
Височная область коры	$4,5 \pm 0,32$ (3,7—5,3)
Затылочная область коры	$4,7 \pm 0,18$ (4,3—5,1)

Примечание. $p < 0,05$;

трального участка мо-
области миндалевидно-
не изменялось, тогда
оказывал на них соот-
носящее влияние (рис. 2)
другие исследуемые
системы и новой коры
краткосрочную память по-
вых у интактных собак
Кокаин. Провед
кокаин, способный вл
синаптических оконча
му захвату, не влияе
память у собак с низ
тив, несколько с низ
реакций у животных
При изучении вли
разований лимбико-р
выяснилось, что он о
эффекты как в перис
контрольных собак
вышению уров

Продолжение табл. 12

Структура мозга	Пороги стимуляции структур, В				
	контроль	кофеин (15 мг/кг)	кокаин (1 мг/кг)	β -этил- дифацил (3 мг/кг)	метизергид (1 мг/кг)
Базально-латеральная область миндалевидного тела	$2,8 \pm 0,22$ (2,3—3,3)	$2,1 \pm 0,16$ (1,7—2,5)	$2,0 \pm 0,16$ (1,6—2,4)	$3,4 \pm 0,17$ (3,0—3,8)	$3,4 \pm 0,19$ (3,0—3,8)
Лобная область коры	$4,9 \pm 0,26$ (4,3—5,5)	$4,0 \pm 0,22$ (3,5—4,5)	$4,1 \pm 0,21$ (3,6—4,6)	$5,0 \pm 0,28$ (4,3—5,7)	$5,0 \pm 0,25$ (4,4—5,6)
Височная область коры	$4,5 \pm 0,32$ (3,7—5,3)	$4,3 \pm 0,29$ (3,6—5,0)	$4,2 \pm 0,26$ (3,6—4,8)	$4,6 \pm 0,30$ (3,9—5,3)	$4,7 \pm 0,28$ (4,0—5,4)
Затылочная область коры	$4,7 \pm 0,18$ (4,3—5,1)	$4,5 \pm 0,20$ (4,1—4,9)	$4,8 \pm 0,21$ (4,3—5,3)	$4,9 \pm 0,19$ (4,5—5,3)	$4,9 \pm 0,22$ (4,4—5,4)

Примечание. $p=0,05$; в скобках — доверительные границы.

трального участка морского конька и дорсомедиальной области миндалевидного тела в этих опытах существенно не изменялось, тогда как у интактных животных кофеин оказывал на них соответственно тормозное и стимулирующее влияние (рис. 25). Однако эффекты кофеина на другие исследуемые структуры лимбико-ретикулярной системы и новой коры при предъявлении тестов на краткосрочную память практически не отличались от таковых у интактных собак.

Кокаин. Проведенные исследования показали, что кокаин, способный высвободить норадреналин из пресинаптических окончаний и препятствовать его обратному захвату, не влияет на обучение и кратковременную память у собак с низким уровнем запоминания и, напротив, несколько снижает продолжительность отсроченных реакций у животных с высоким исходным фоном.

При изучении влияния кокаина на возбудимость образований лимбико-ретикулярной системы и новой коры выяснилось, что он оказывает в основном одинаковые эффекты как в период отсроченных реакций, так и у контрольных собак. При этом кокаин способствовал повышению уровней возбудимости сетчатого образования

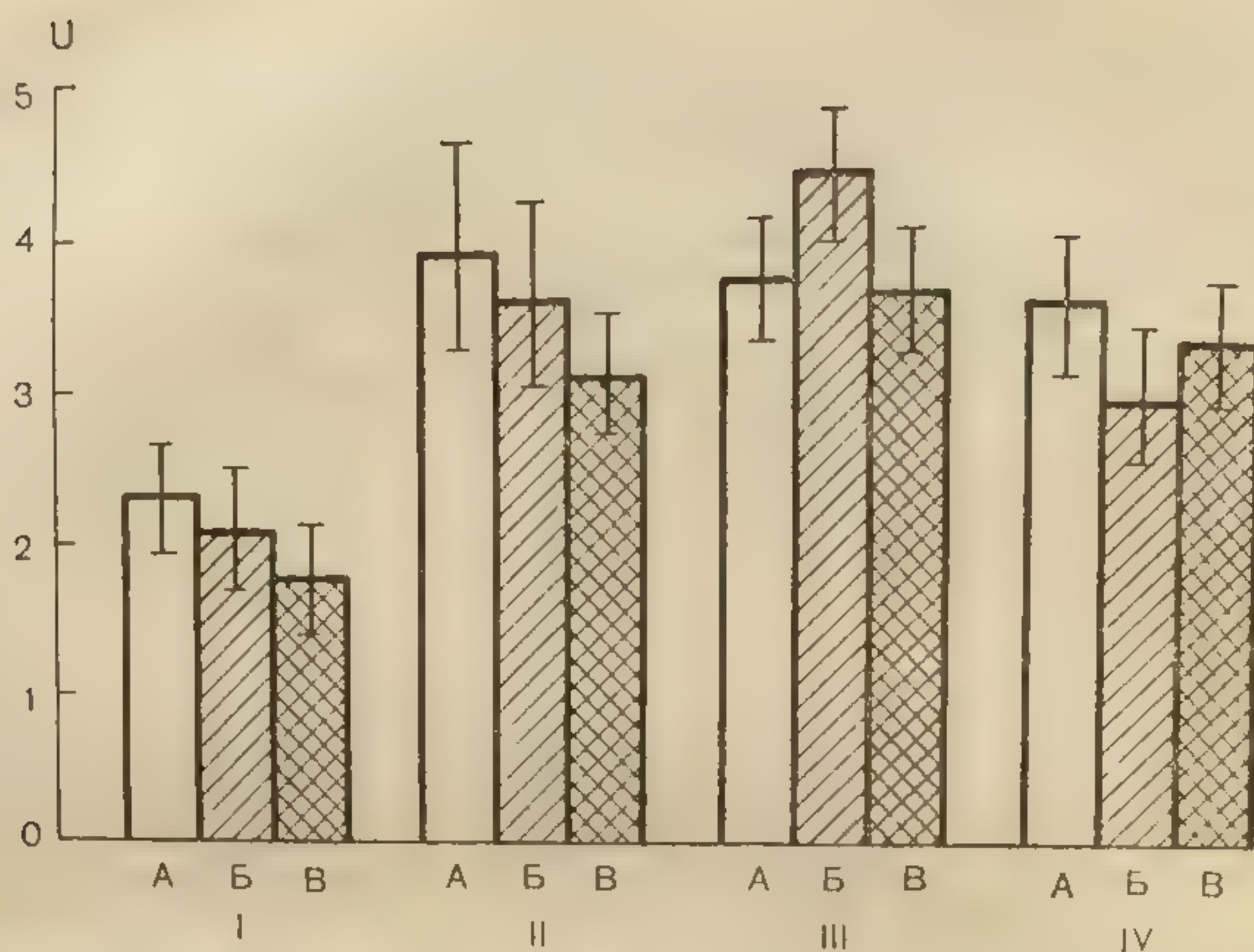


Рис. 25. Влияние кофеина (15 мг/кг) на пороги возбудимости (в вольтах) сетчатого образования среднего мозга (I), латерального отдела подбугорной области (II), вентрального участка морского конька (III) и дорсомедиальной области миндалевидного тела (IV). А — пороги возбудимости структур мозга в контроле; Б — при применении кофеина у животных вне отсроченных реакций; В — при применении кофеина у собак, находящихся в условиях отсроченного запоминания.

среднего мозга и вентрального участка морского конька соответственно на 25 и 20%, тогда как возбудимость дорсальной части морского конька уменьшалась в среднем на 18% (см. табл. 12). Введение кокаина приводило также к повышению возбудимости извилины пояса, вентромедиального ядра подбугорной области, дорсомедиальной и базально-латеральной областей миндалевидного тела и лобной области новой коры. Причем более выраженное стимулирующее действие вещества проявлялось в отношении базально-латеральной области миндалевидного тела и вентромедиального ядра подбугорной области, менее заметное — в отношении лобного отдела новой коры.

Наряду с этими эффектами кокаин не оказывал достоверного влияния на возбудимость сосковидных тел, передних ядер зрительного бугра, латерального отдела подбугорной области, а также на пороги возбудимости височной и затылочной областей коры.

β-Этилдифацил (ИЭМ-506). Угнетение центральных Н-холинореактивных систем малыми дозами

β -этилдифацила, как уже указывалось выше (см. главу 3), не вызывало каких-либо нарушений кратковременной памяти и способствовало даже некоторому увеличению скорости образования условных реакций у собак.

При изучении нейрофизиологических механизмов действия β -этилдифацила у интактных собак выяснилось (см. табл. 12), что этот препарат в исследуемой дозе достоверно не влияет на функциональное состояние сетчатого образования среднего мозга, вентрального участка морского конька, латерального отдела и вентромедиального ядра подбугорной области, передних ядер зрительного бугра и различных областей коры. Однако угнетение центральных Н-холинорецепторов приводило к снижению возбудимости дорсальной части морского конька в среднем на 42%, сосковидных тел на 23%, а также дорсомедиальной и базально-латеральной областей миндалевидного тела. Одновременно с этим на фоне действия β -этилдифацила отмечалось повышение уровня возбудимости извилины пояса.

Исследование влияния этого вещества на структуры головного мозга во время отсроченных реакций показало, что наряду с общими его эффектами на большинство образований, сдвиги возбудимости которых были в основном идентичны описанным выше, в ряде случаев имелись различия, которые касались сетчатого образования среднего мозга и лобной области новой коры. Оказалось, что в этих опытах в отличие от контрольных уровень возбудимости двух последних структур на фоне действия β -этилдифацила увеличивался соответственно на 17 и 14% (рис. 26).

Метизергид. Изучение эффектов угнетения D-серотонинореактивных систем, которое достигалось при введении метизергида, показало, что и в этом случае процессы обучения и краткосрочная память у животных существенно не нарушались (см. главу 3). Незначительное уменьшение продолжительности отсроченных реакций в этих экспериментах наблюдалось только у собак, обладающих высокой исходной способностью к запоминанию.

В опытах данной серии экспериментов выяснилось, что у контрольных животных метизергид оказывал влияние только на функциональное состояние передних ядер зрительного бугра, пороги раздражения которых он снижал в среднем на 20%, а также на уровень возбудимости

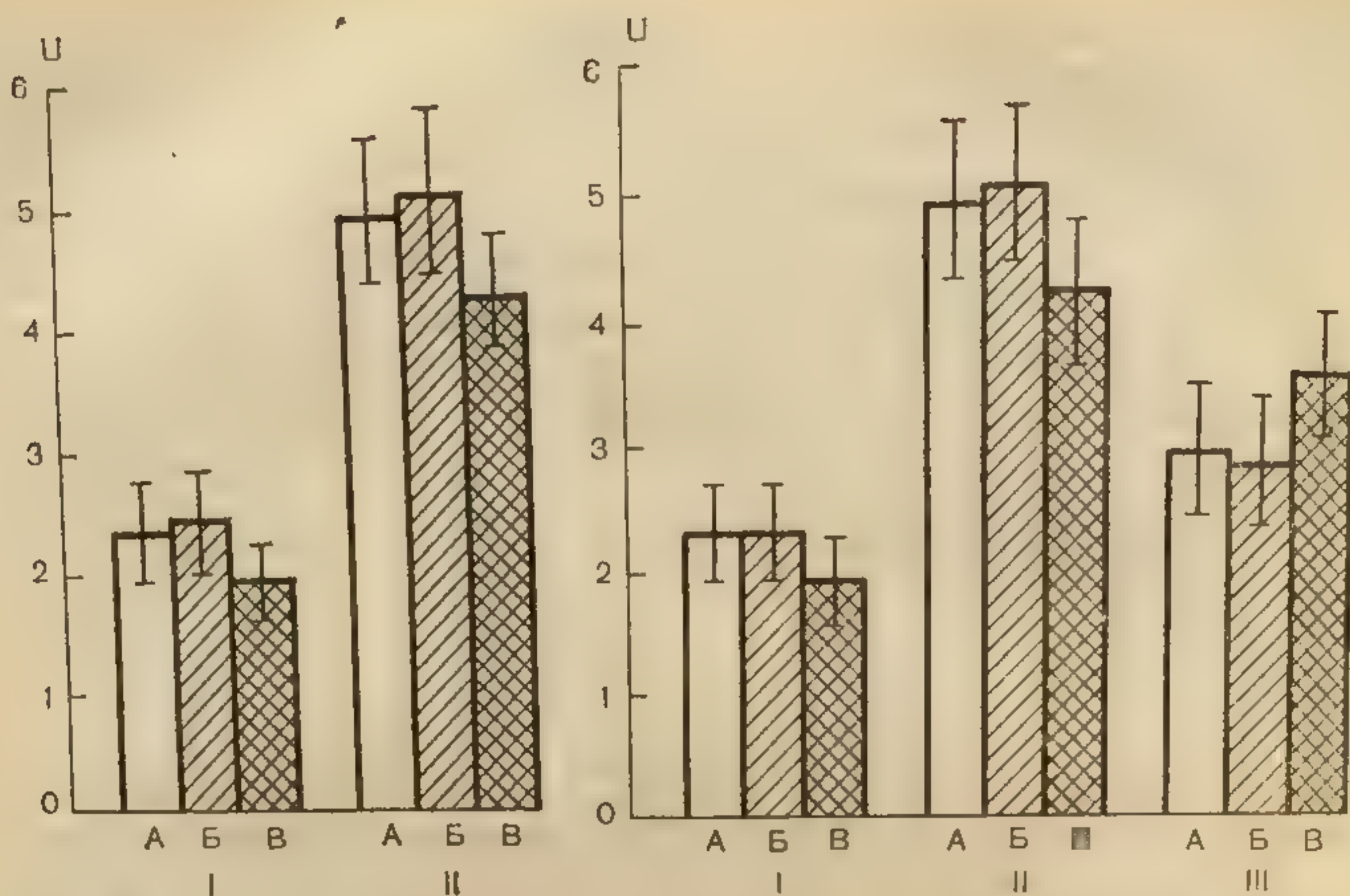


Рис. 26. Влияние β -этилтиофена (3 мг/кг) на пороги возбудимости сетчатого образования среднего мозга (I) и лобной области новой коры (II).

A — пороги возбудимости структур мозга (в вольтах) в контроле; Б — при применении вещества у интактных животных; В — при применении вещества у тех же собак, но находящихся в условиях отсроченного запоминания.

Рис. 27. Влияние метизергида (1 мг/кг) на пороги возбудимости сетчатого образования среднего мозга (I), лобной области новой коры (II) и дорсального участка морского конька (III).

A — пороги возбудимости структур мозга в контроле; Б — при применении метизергида у животных вне отсроченных реакций; В — при применении метизергида у тех же собак, но находящихся в условиях отсроченного запоминания.

миндалевидного тела. При этом угнетение D-серотонин-реактивных структур приводило к повышению возбудимости дорсомедиальной части его и к снижению возбудимости базально-латеральной области. Функциональное состояние остальных исследуемых структур головного мозга в этих экспериментах достоверно не изменялось (см. табл. 12).

При исследовании порогов возбудимости различных образований мозга во время отсроченных реакций на фоне действия метизергида оказалось, что в этом случае наряду с передними ядрами зрительного бугра и миндалевидным телом изменялся также уровень возбудимости сетчатого образования среднего мозга, лобной области новой коры и дорсального участка морского конька (поля CA_3 и CA_4). Причем пороги раздражения двух струк-

тур уменьшались на 13—17%, а дорсальной области морского конька, напротив, повышались в среднем на 19% (рис. 27). Возбудимость других структур в этих опытах так же, как и у интактных собак, не подвергалась каким-либо изменениям.

Таким образом, представленный выше анализ показывает, что и в этом случае нейрофармакологический подход в изучении механизмов взаимодействия структур головного мозга при обучении и памяти является также перспективным. Необходимо отметить только, что фармакология этой сложнейшей функции ЦНС, безусловно, не ограничивается теми веществами, которые мы исследовали. Арсенал таких средств велик; однако, несмотря на различные механизмы их действия, конечный эффект (влияние на обучение и память) представляется результатом их действия на какой-то единый механизм формирования и хранения энграмм (ионную проводимость, возможно, конформационные перестройки и т. д.). Они оказывают в большинстве случаев однотипный эффект и на возбудимость различных структур ЦНС, обеспечивающих системную организацию различных уровней краткосрочной памяти.

Так, сравнительный анализ функционального состояния ряда образований головного мозга при исходном запоминании и в условиях улучшения краткосрочной памяти и обучения, вызванного различными нейротропными веществами, показывает, что фармакологическая оптимизация процессов формирования энграмм может быть связана в первую очередь с изменениями уровней возбудимости сосковидных тел, передних ядер зрительного бугра, извилины пояса и вентрального участка морского конька. Сдвиги возбудимости этих структур, а также более выраженные, чем при исходном запоминании, изменения функционального состояния сетчатого образования среднего мозга, дорсомедиальной области миндалевидного тела и лобной области новой коры обуславливают, как показывают результаты корреляционного и факторного анализа, качественно иную структурно-функциональную организацию лимбико-ретикулярной системы и коры больших полушарий.

Если фармакологическая оптимизация процессов обучения и краткосрочной памяти в принципе сопровождается более или менее жесткой функциональной организацией структур лимбико-ретикулярной системы и

новой коры, то на первый взгляд такой четкой организации не наблюдается при фармакологическом нарушении этой функции головного мозга.

Действительно, ухудшение краткосрочной памяти и обучения, вызванное различными фармакологическими веществами, не сопровождается какими-либо определенными сдвигами функционального состояния ряда структур мозга. Нарушения механизмов формирования энграмм могут определяться изменениями возбудимости образований, относящихся к различным уровням головного мозга. Наиболее выражено эти процессы тормозятся на фоне действия нейротропных средств (М-холинблокаторы), воздействующих на сетчатое образование среднего мозга, лобную область новой коры и одновременно повышающих возбудимость морского конька. Однако результаты корреляционного и факторного анализа показывают, что фармакологическое угнетение механизмов формирования энграмм обусловлено прежде всего нарушением нормальных взаимоотношений между образованиями лимбико-ретикулярной системы и корой больших полушарий, что приводит к коренной перестройке структуры значимых подсистем мозга. Это еще раз указывает на ведущую роль интрацентральных отношений в осуществлении данной функции головного мозга. Причем главными являются отношения между сетчатым образованием, с одной стороны, и лобной областью коры, а также различными областями морского конька — с другой. Нам кажется, что именно эта структурная цепь является жестким звеном системы в регуляции процессов обучения и краткосрочной памяти. Каждое из этих образований выступает с определенным функциональным знаком, независимо от интимного механизма действия того или иного вещества, оказывающего эффект на процесс обучения и краткосрочную память. Однако некоторые образования головного мозга, такие, как вентральный участок морского конька, соско-видные тела и латеральный отдел подбугорной области, за редким исключением, имеют одинаковый функциональный показатель как при улучшении, так и при ухудшении формирования энграмм. По-видимому, эти структуры выполняют однотипное функциональное назначение в системах, обеспечивающих как улучшение, так и торможение процессов обучения и краткосрочной памяти.

НЕЙРОДИНАМИКА
КРАТКОСРОЧНОЙ
СТИМУЛЯЦИИ

функциональная
при раздражении
краткосрочной

В данном разделе
лимбико-ретикулярной
системы и ухудшении
раздражением указ
высоким уровнем п
серии эксперименто
необходимостью сра
тов с данными фар
следовали функцио
ний головного мозга
низмов формирования
Измерение уров
тур, исходные порог
тельно определяли
во время отсроченн
ляций того или иног
Сетчатое образ
Предварительное м
сетчатого образован
исшее значительное
срочных реакций у
возбужденности в обла
возбудимости вентра
этом повышалась (р

ГЛАВА 6

НЕЙРОДИНАМИКА СТРУКТУРНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ КРАТКОСРОЧНОЙ ПАМЯТИ В УСЛОВИЯХ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ОТДЕЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЗГА

Функциональная организация деятельности мозга при раздражении структур, улучшающих краткосрочную память

В данном разделе описана возбудимость образований лимбико-ретикулярной системы и новой коры при улучшении и ухудшении краткосрочной памяти, вызванном раздражением указанных выше структур у животных с высоким уровнем пищевой мотивации. Проведение этой серии экспериментов было связано в первую очередь с необходимостью сравнения полученных здесь результатов с данными фармакологических опытов, в которых исследовали функциональное состояние тех же образований головного мозга при облегчении и торможении механизмов формирования энграмм.

Измерение уровня возбудимости исследуемых структур, исходные пороги раздражения которых предварительно определяли и принимали за 100%, производили во время отсроченных реакций через 2—3 с после стимуляции того или иного образования мозга, обуславливающей стимуляцию или нарушение краткосрочной памяти.

Сетчатое образование среднего мозга. Предварительное минимальное пороговое раздражение сетчатого образования среднего мозга (рис. 28), вызывающее значительное увеличение продолжительности отсроченных реакций у собак, приводит к снижению уровня возбудимости дорсального участка морского конька, преимущественно в области его полей CA_3 и CA_4 . Напротив, возбудимость вентрального участка морского конька при этом повышалась (рис. 29).

Улучшение кратковременной памяти в этих экспериментах сопровождалось одновременным повышением

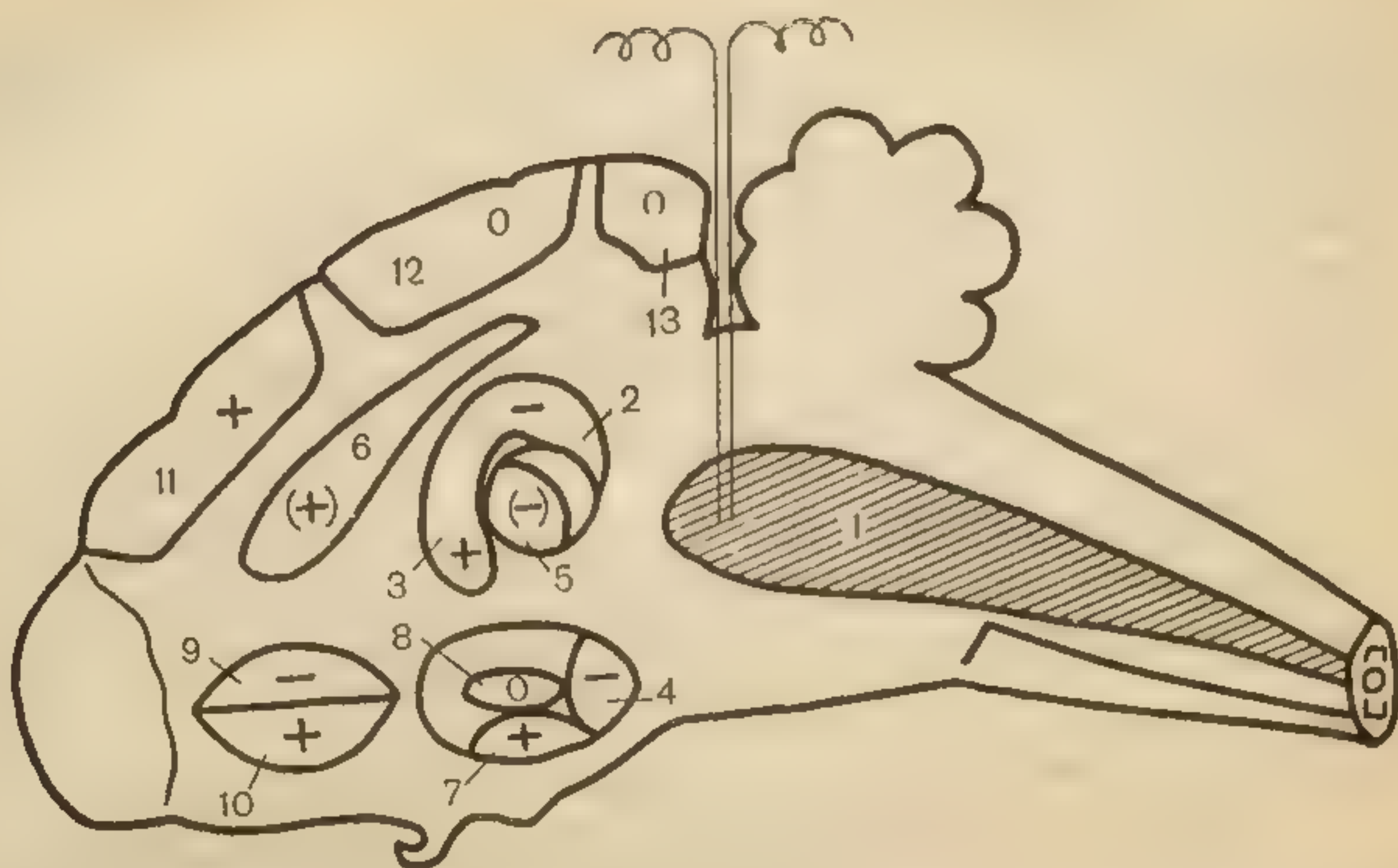


Рис. 28. Уровень возбудимости структур лимбической системы и новой коры при улучшении краткосрочной памяти, вызванном минимальным пороговым раздражением сетчатого образования среднего мозга.

Обозначения с 1 по 13 те же, что и на рис. 15; + повышение возбудимости; — снижение возбудимости, 0 отсутствие эффекта, () слабый эффект.

уровня возбудимости латерального отдела подбугорной области на 22%, тогда как функциональное состояние вентромедиального его ядра при этом существенно не изменялось. Вместе с тем наблюдалось снижение возбудимости сосковидных тел (рис. 30). Функциональное состояние передних ядер зрительного бугра и извилины пояса после предварительного раздражения сетчатого образования среднего мозга также достоверно не изменялось. Однако в большинстве этих опытов регистрировалась тенденция к уменьшению возбудимости первой структуры и, напротив, отмечалось некоторое повышение уровня возбудимости у второго образования.

Увеличение продолжительности отсроченных реакций у собак, обусловленное минимальным пороговым раздражением сетчатого образования среднего мозга, сопровождалось выраженным изменением функционального состояния дорсомедиальной области миндалевидного тела, уровень возбудимости которого в этих опытах снижался в среднем на 29%. Пороги раздражения базально-латеральной области этой структуры, напротив, уменьшались на 17%. Определение возбудимости различных областей коры показало, что их функциональное состояние в условиях оптимизации краткосрочной памяти изменяется

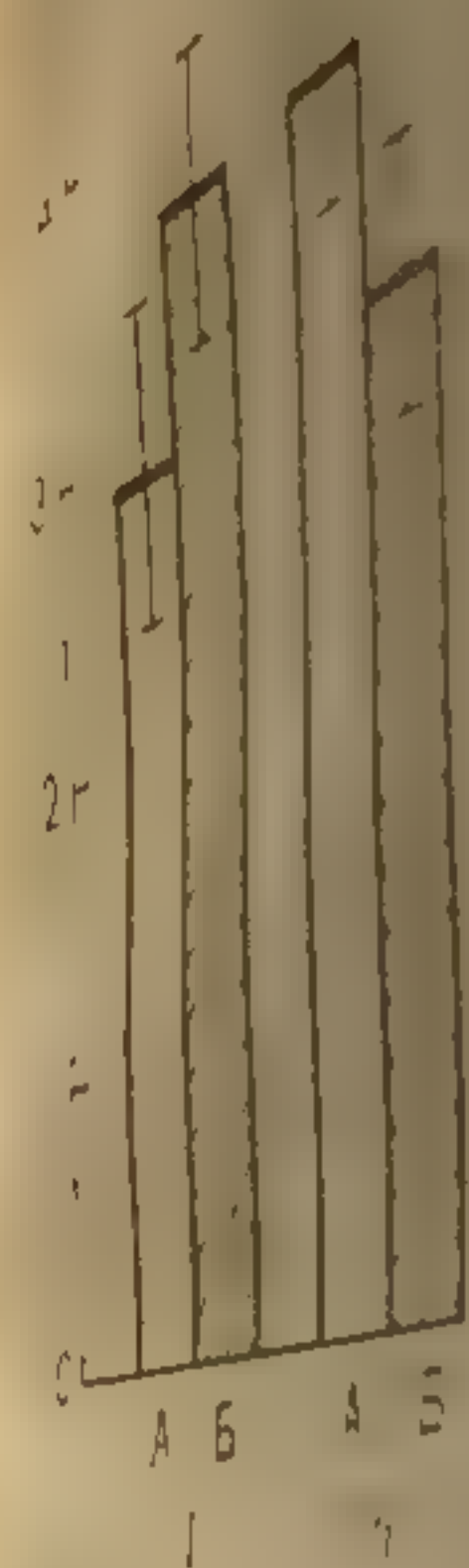


Рис. 29. Влияние предварительного раздражения сетчатого образования среднего мозга на возбудимость структур лимбической системы.

Рис. 30. Влияние предварительного раздражения сетчатого образования среднего мозга на возбудимость структур лимбической системы.

также неодинаково. В этих опытах минимальная стимуляция среднего мозга приводила к снижению возбудимости вентромедиального ядра миндалевидного тела, тогда как возбудимость латерального отдела подбугорной области и сосковидных тел, напротив, несколько повышалась. Минимальная стимуляция краткосрочной памяти приводила к снижению возбудимости латерального отдела подбугорной области и сосковидных тел, тогда как возбудимость вентромедиального ядра миндалевидного тела и дорсомедиальной области миндалевидного тела несколько повышалась.

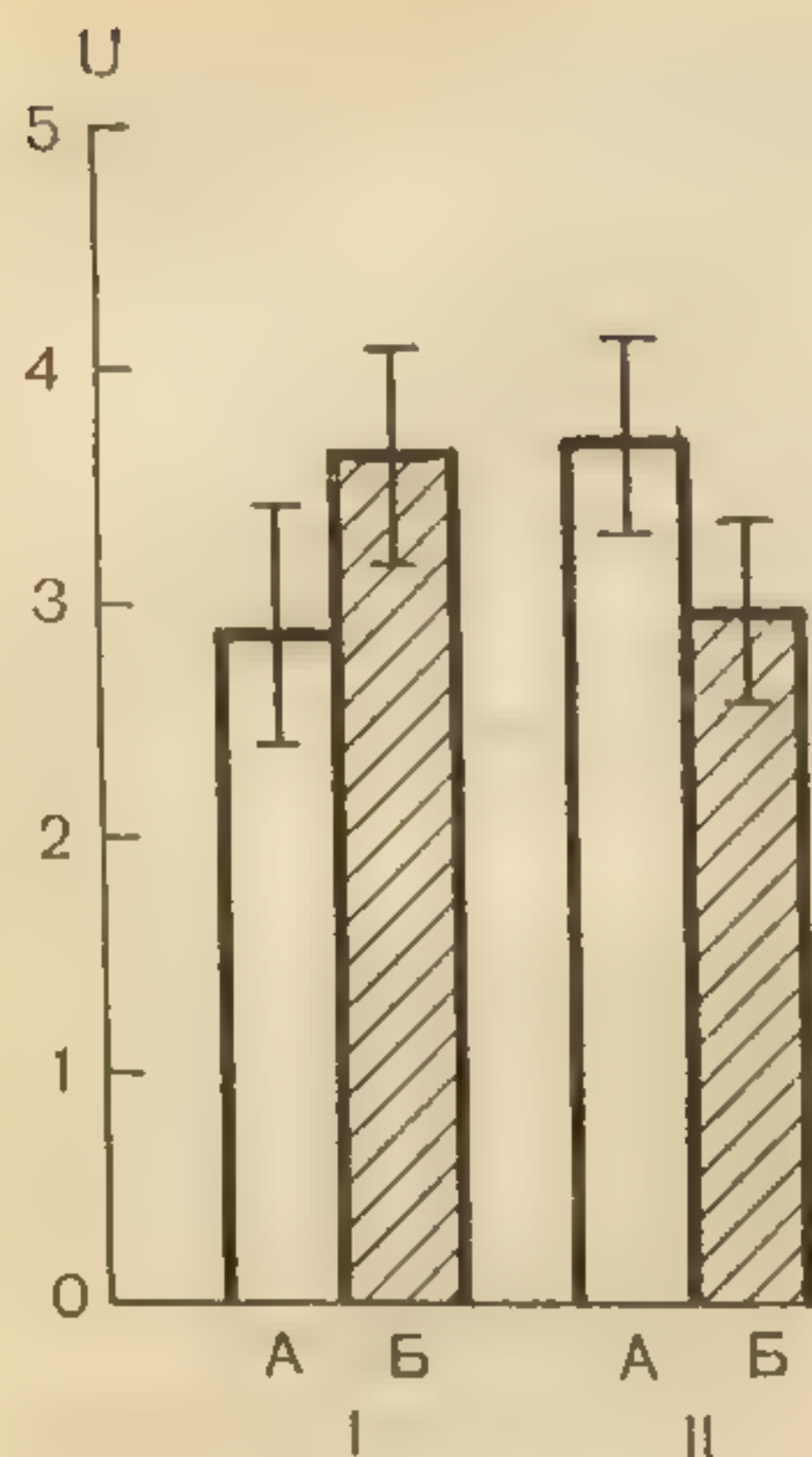


Рис. 29. Влияние предварительного порогового раздражения сетчатого образования среднего мозга на пороги возбудимости дорсального (I) и вентрального (II) участков морского конька.

А — пороги раздражения структур в контроле (в вольтах), Б — после предварительной стимуляции сетчатого образования.

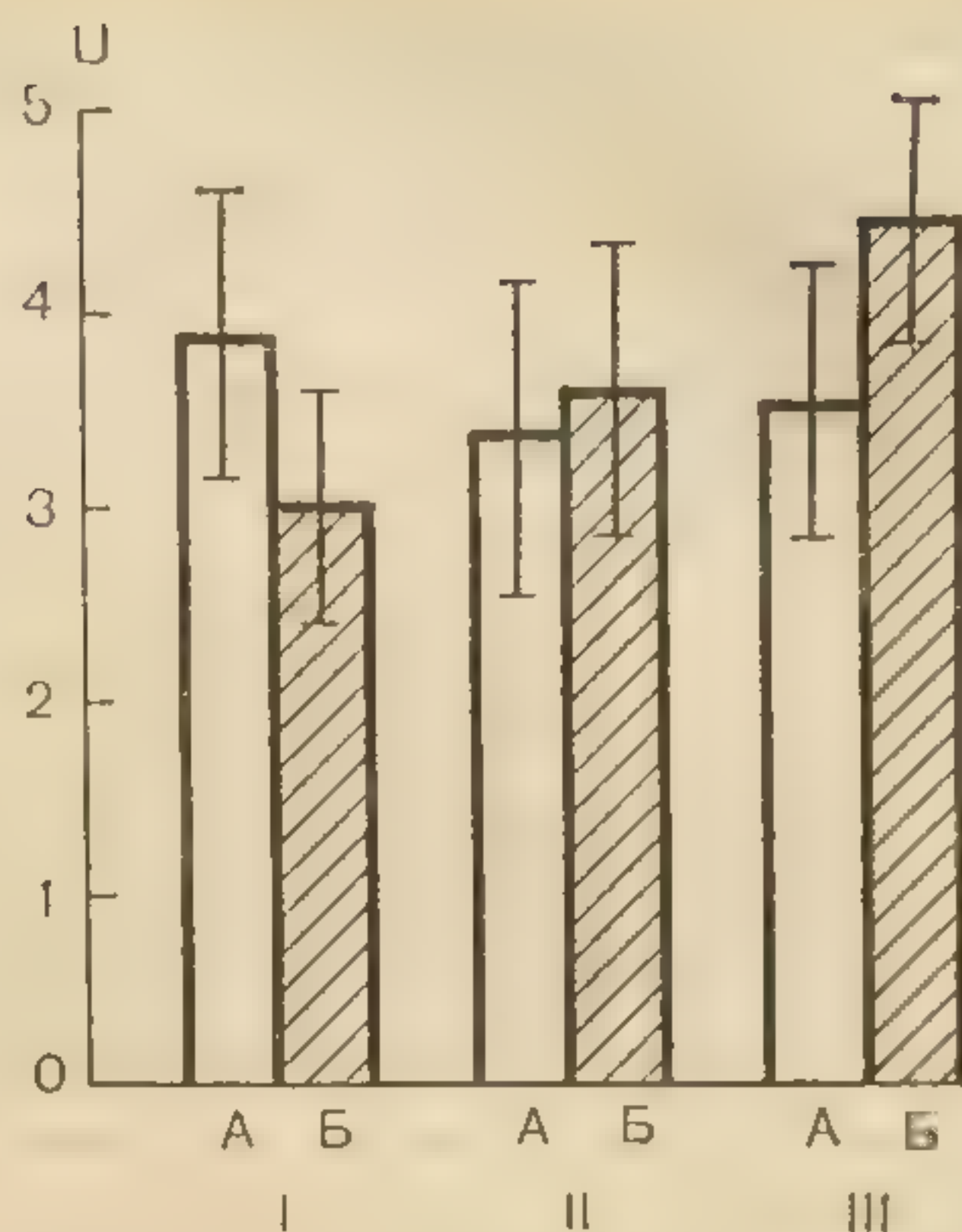


Рис. 30. Влияние предварительной пороговой стимуляции сетчатого образования среднего мозга на пороги раздражения латерального отдела подбугорной области (I), вентромедиального ядра подбугорной области (II) и сосковидных тел (III).

А — пороги раздражения структур в контроле (в вольтах), Б — после предварительной стимуляции сетчатого образования.

также неодинаково. В этих экспериментах предварительная минимальная стимуляция сетчатого образования среднего мозга приводила к повышению возбудимости лобной области коры, пороги раздражения которой снижались в среднем на 15% (рис. 31), и практически не изменяла уровень возбудимости первичных зрительных и слуховых областей новой коры.

Латеральный отдел подбугорной области. Минимальное пороговое раздражение латерального отдела подбугорной области, способствующее ухудшению краткосрочной памяти у собак, приводило в наших опытах преимущественно к тем же сдвигам возбудимости образований лимбико-ретикулярной системы и новой коры, которые наблюдались при стимуляции сетчатого образования среднего мозга. Оказалось, что слабое раз-

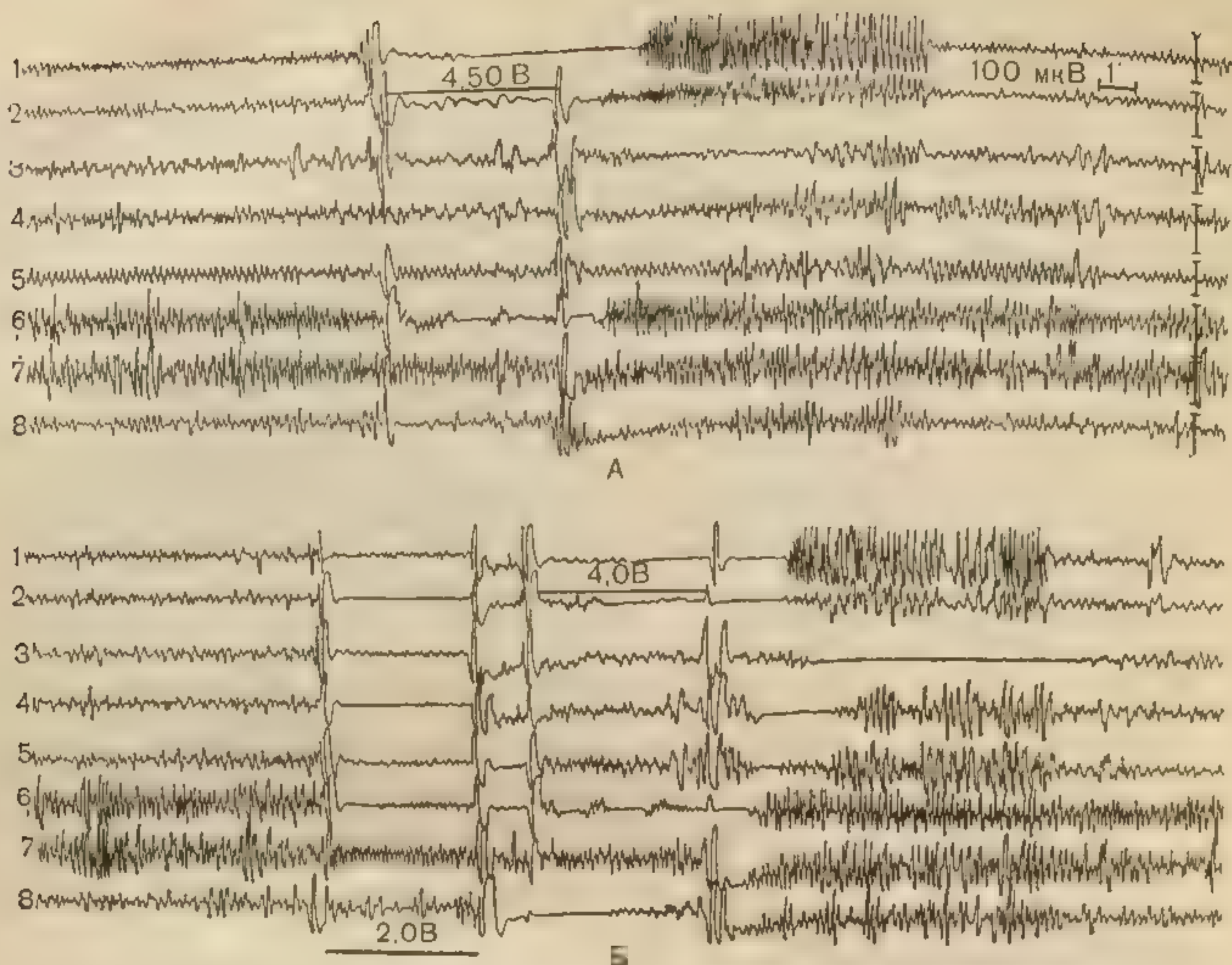


Рис. 31. Влияние предварительной минимальной пороговой стимуляции сетчатого образования среднего мозга на уровень возбудимости лобной области новой коры (порог разряда последствий). А — контроль; Б — после стимуляции сетчатого образования. 1 — лобная область коры; 2 — височная область коры; 3 — затылочная область коры; 4 — латеральный отдел подбугорной области; 5 — базально-латеральная область миндалевидного тела; 6 — дорсальный участок морского конька; 7 — вентральный участок морского конька; 8 — сетчатое образование среднего мозга. Прямые линии — период раздражения структур.

дражение латерального отдела подбугорной области в момент предъявления тестов на краткосрочную память вызывало повышение возбудимости сетчатого образования среднего мозга и снижение в такой же степени уровня возбудимости дорсального участка морского конька. Причем функциональное состояние вентрального его участка изменялось в этих опытах менее заметно. Однако улучшение краткосрочной памяти, вызванное раздражением латерального отдела подбугорной области, сопровождалось значительным снижением возбудимости сосочковых тел, пороги стимуляции которых увеличивались в среднем на 37%. В этих экспериментах аналогичное функциональное состояние было характерно и для передних ядер зрительного бугра. В отличие от сосочковых тел и передних ядер зрительного бугра возбудимость извилины пояса повышалась (рис. 32).

Рис. 32. Влияние предварительной стимуляции латерального отдела подбугорной области на возбудимость среднего мозга (порог разряда последствий), вентрального участка морского конька (IV), передних ядер зрительного бугра (V). А — пороги раздражения структур; Б — пороги раздражения структур после предварительного раздражения латерального отдела подбугорной области.

Однако предварительная стимуляция латерального отдела подбугорной области не влияла на возбудимость вентромедиальной части базально-латеральной области среднего мозга. Различия в возбудимости латеральной области среднего мозга и вентромедиальной области среднего мозга не влияли на краткосрочную память. Возбудимость височной области среднего мозга не влияла на краткосрочную память. Вентральный участок морского конька, сосочковые тела и передние ядра зрительного бугра не влияли на краткосрочную память. Различия в возбудимости латерального отдела подбугорной области и вентромедиальной области среднего мозга не влияли на краткосрочную память.

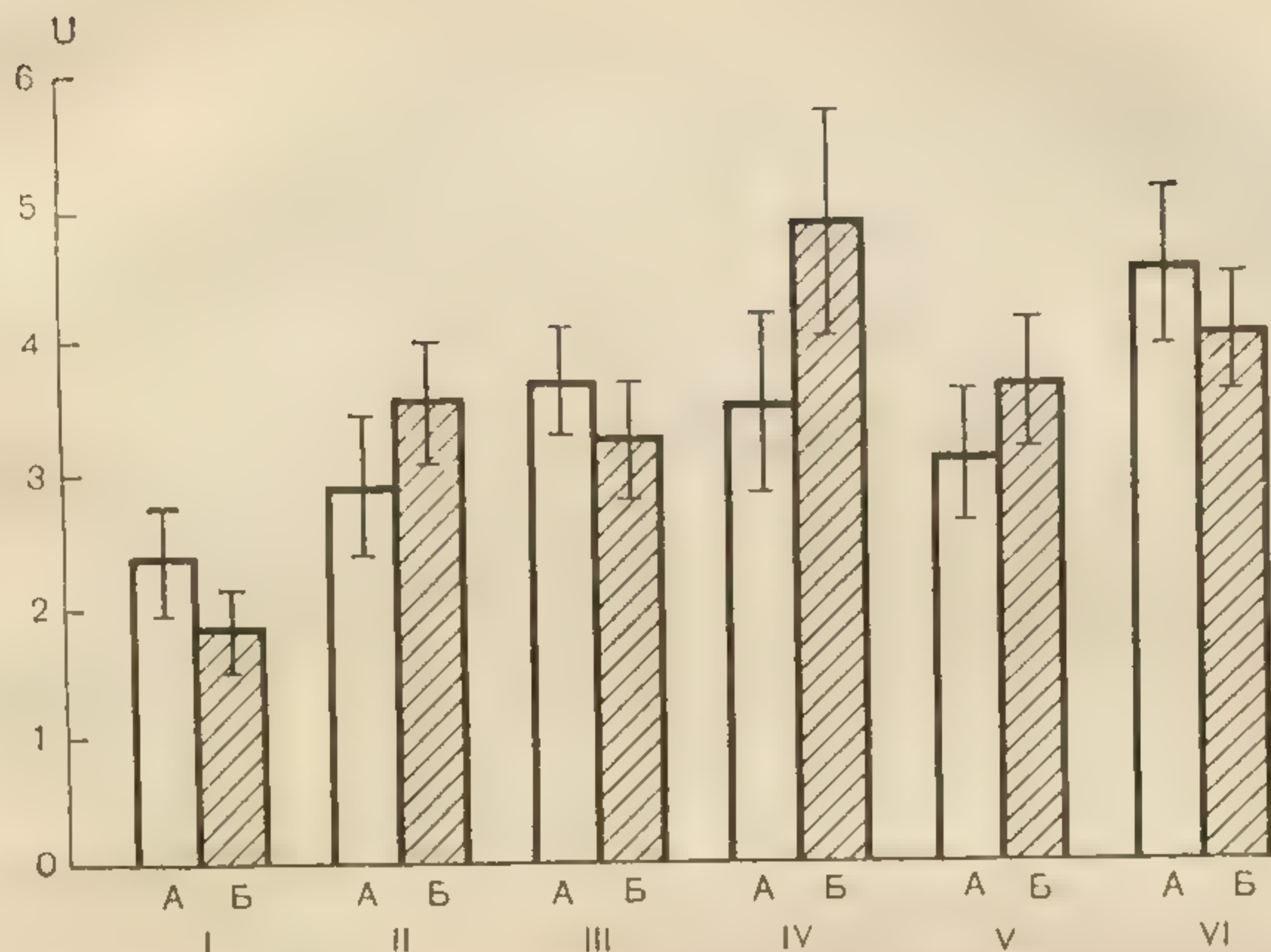


Рис. 32. Влияние предварительной пороговой стимуляции латерального отдела подбугорной области на пороги раздражения сетчатого образования среднего мозга (I), дорсального участка морского конька (II), вентрального участка морского конька (III), сосковидных тел (IV), передних ядер зрительного бугра (V) и извилины пояса (VI).

А — пороги раздражения структур в контроле (в вольтах), Б — после предварительного раздражения латерального отдела подбугорной области.

Однако предварительное раздражение латеральной зоны подбугорной области достоверно не влияло на возбудимость вентромедиального ядра этой структуры и базально-латеральной области миндалевидного тела, но способствовало развитию тормозных эффектов в дорсомедиальной области последней структуры. Наряду с этим улучшение кратковременной памяти в этих опытах не сопровождалось какими-либо существенными сдвигами возбудимости височной и затылочной зон новой коры, тогда как уровень возбудимости лобной области ее достоверно увеличивался.

Вентральный участок морского конька. Проведенные нами исследования показали, что минимальное пороговое раздражение вентрального участка морского конька, обуславливающее некоторое увеличение продолжительности отсроченных реакций у собак, способствовало повышению возбудимости сетчатого образования среднего мозга и, напротив, приводило к раз-

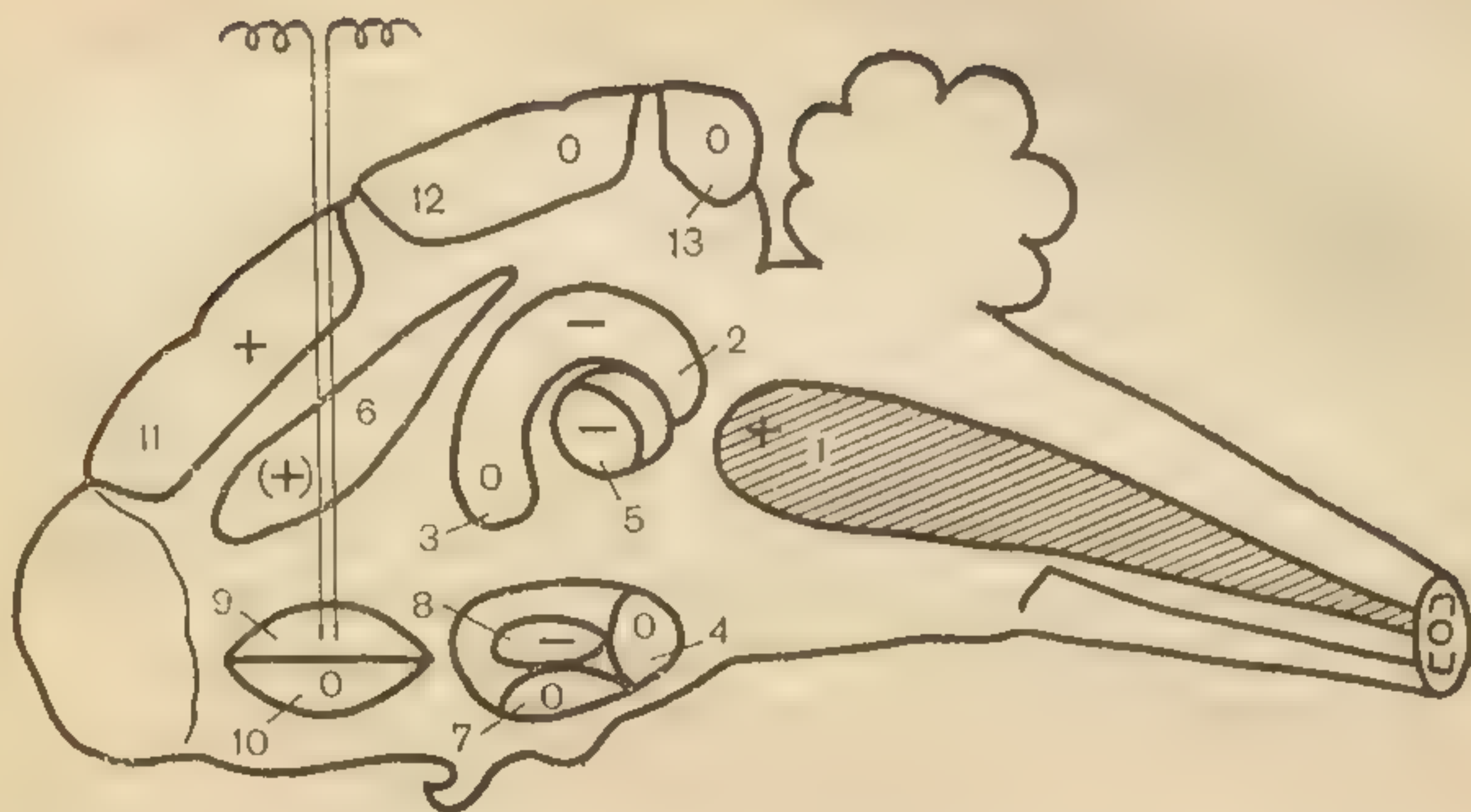


Рис. 34. Уровень возбудимости структур лимбико-ретикулярной системы и новой коры при улучшении краткосрочной памяти, вызванном минимальным пороговым раздражением дорсомедиальной области миндалевидного тела.

Обозначения те же, что и на рис. 28.

уровня возбудимости лобной области новой коры и достоверно не влияло на функциональное состояние височной и затылочной зон коры больших полушарий.

Дорсомедиальная область миндалевидного тела. Результаты этой серии опытов показали, что минимальное пороговое раздражение дорсомедиальной области миндалевидного тела (рис. 34), вызывающее некоторое увеличение продолжительности отсроченных реакций у собак, обладающих низким исходным уровнем запоминания, приводило, как и в предыдущих экспериментах, соответственно к повышению и снижению возбудимости сетчатого образования среднего мозга и дорсального участка морского конька (поля CA_3 и CA_4) в среднем на 20%.

Однако в этих опытах не наблюдалось достоверных изменений возбудимости вентрального участка морского конька и сосочковых тел. Напротив, в ряде случаев отмечалась тенденция к повышению порогов раздражения первой из этих структур. Вместе с тем уровень возбудимости передних ядер зрительного бугра уменьшался, а извилины пояса увеличивался.

Наряду с этим слабый стимулирующий эффект раздражения дорсомедиальной области миндалевидного тела на краткосрочную память животных сопровождался

Рис. 25. Упрощенный вариант
схемы и расчеты при проектировании
системы автоматического управления

но-латеральной зоны ...
увеличением порога ...
ластей под ...

Передние ядра

наших исследований
током на передние
тельном исс

раздражения этой
реакции на функци
зований лимф
выяснил



Рис. 35. Уровень возбудимости структур лимбико-ретикулярной системы и новой коры при ухудшении краткосрочной памяти, вызванном минимальным пороговым раздражением дорсального участка морского конька (поля CA₃ и CA₄).

Обозначения те же, что и на рис. 28.

но-латеральной зоны миндалевидного тела и некоторым увеличением порогов раздражения лобной и височной областей новой коры. В последнем случае возбудимость структур уменьшалась только на 10—12%.

Передние ядра зрительного бугра. Выраженное ухудшение краткосрочной памяти отмечалось в наших исследованиях и при воздействии электрическим током на передние ядра зрительного бугра. При параллельном исследовании эффектов минимального порогового раздражения этой структуры во время отсроченных реакций на функциональное состояние различных образований лимбико-ретикулярной системы и новой коры выяснилось, что ухудшение памяти в этом случае сопровождается снижением уровней возбудимости сетчатого образования среднего мозга и вентрального участка морского конька.

Одновременно с этим предварительное раздражение передних ядер зрительного бугра оказывало стимулирующий эффект на возбудимость тел и дорсального участка морского конька (поля CA₃ и CA₄). Но если возбудимость первой структуры достоверно повышалась, то у второго образования наблюдалась только тенденция к изменению порогов стимуляции (рис. 36).

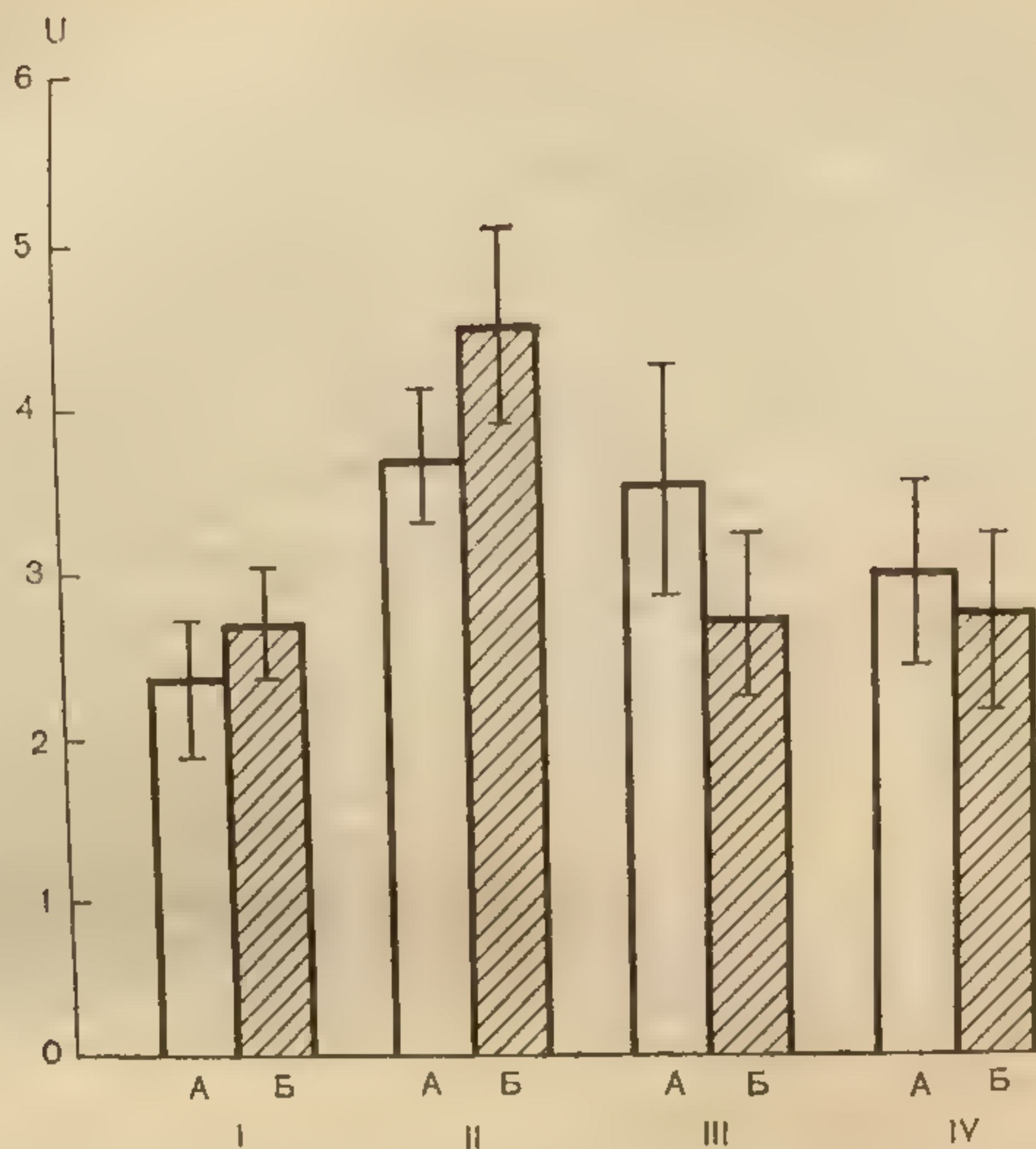


Рис. 36. Влияние предварительного минимального порогового раздражения передних ядер зрительного бугра на возбудимость сетчатого образования среднего мозга (I), вентрального участка морского конька (II), сосковидных тел (III) и дорсального участка морского конька (IV).

A — пороги раздражения структур в контроле; Б — после предварительного раздражения передних ядер зрительного бугра.

Вместе с тем значительное уменьшение продолжительности отсроченных реакций, вызванное раздражением передних ядер зрительного бугра, не сопровождалось какими-либо существенными изменениями функционального состояния извилины пояса, латерального отдела подбугорной области, базально-латеральной части миндалевидного тела, а также затылочной области новой коры. Однако при этом увеличивался уровень возбудимости вентромедиального ядра подбугорной области и дорсомедиальной области миндалевидного тела, пороги стимуляции которых снижались в среднем на 20%, тогда как возбудимость лобной и височной областей новой коры, напротив, уменьшалась на 10—12%.

Вентромедиальное ядро подбугорной области. Минимальное пороговое раздражение вентромедиального ядра подбугорной области, как было ука-



го порогового раз-
возбудимость сетча-
го участка морско-
го участка мор-
осле предварительного
бугра.

ение продолжи-
ное раздражени-
сопровождалось
функциональ-
ного отдела под-
части миндале-
сти новой коры
возбудимости
области и дорсо-
ла, пороги стиму-
а 20%, тогда как
стей новой коры.
подбугорной
раздражение вент-
ти, как было ука-

зано выше, оказывало на краткосрочную память собак менее заметное тормозное влияние, чем аналогичное воздействие на дорсальный участок морского конька и переднее ядро зрительного бугра.

При изучении эффектов раздражения вентромедиального ядра подбугорной области в условиях отсроченного запоминания на функциональное состояние других исследуемых образований головного мозга выяснилось, что в этих опытах достоверно изменялись уровни возбудимости только трех структур. Этими образованиями были сетчатое образование среднего мозга, латеральный отдел подбугорной области и лобная область новой коры, возбудимость которых снижалась в той или иной степени.

Причем предварительная стимуляция вентромедиального ядра подбугорной области наиболее заметно отражалась на функциональном состоянии сетчатого образования среднего мозга и латерального отдела подбугорной области, пороги раздражения которых возрастали соответственно на 24 и 20%, тогда как возбудимость лобной области новой коры снижалась на 15% (рис. 37).

Одновременно с этим уменьшение времени отсроченных реакций, вызванное минимальным пороговым раздражением вентромедиального ядра подбугорной области, не сопровождалось какими-либо существенными изменениями в функциональном состоянии структур.

Базально-латеральная область миндалевидного тела. В условиях наших экспериментов минимальная пороговая стимуляция базально-латераль-

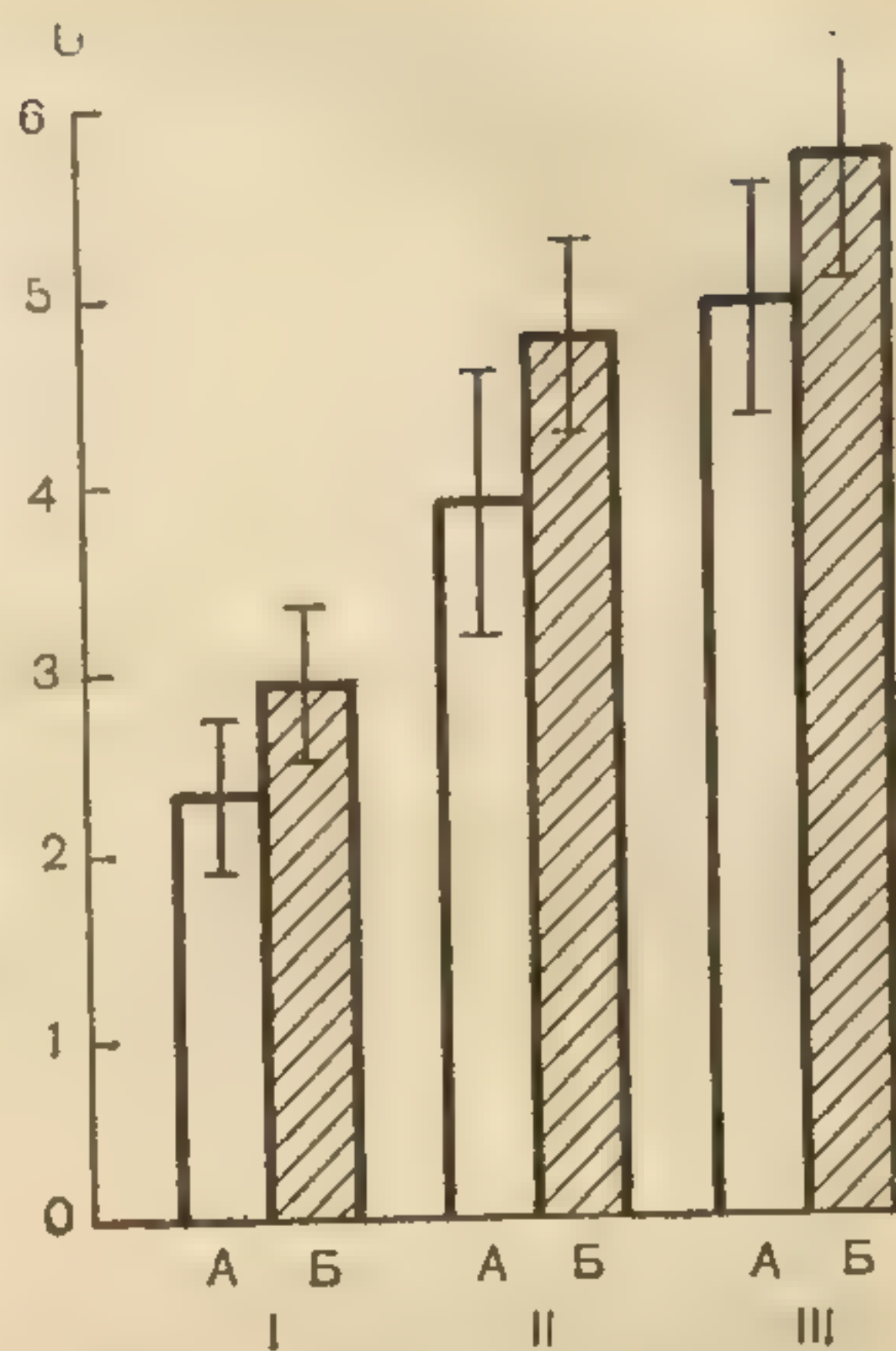


Рис. 37. Влияние предварительного минимального порогового раздражения вентро-медиального ядра подбугорной области на возбудимость сетчатого образования среднего мозга (I), латерального отдела подбугорной области (II) и лобной области новой коры (III).

А — пороги раздражения структур в контроле (в вольтах); Б — после предварительного раздражения вентромедиального ядра подбугорной области.

ной зоны миндалевидного тела приводила к развитию практически тех же эффектов в отношении краткосрочной памяти, которые наблюдались при воздействии электрическим током на вентромедиальное ядро подбугорной области.

Уменьшение продолжительности отсроченных реакций в этих опытах также находилось в связи со снижением возбудимости сетчатого образования среднего мозга и лобных областей новой коры.

Наряду с этим раздражение базально-латеральной части миндалевидного тела во время отсроченных реакций обуславливало уменьшение возбудимости передних ядер зрительного бугра и, напротив, повышение уровня возбудимости дорсомедиальной зоны миндалевидного тела, пороги стимуляции которого снижались в среднем на 15%.

Вместе с тем функциональное состояние дорсального и вентрального участков морского конька, сосковидных тел, извилины пояса, латерального отдела и вентромедиального ядра подбугорной области, а также височной и затылочной областей новой коры в этих опытах достоверно не изменялось.

Таким образом, проведенные нами в этом направлении исследования показали, что наиболее выраженное стимулирующее влияние на краткосрочную память оказывало минимальное пороговое раздражение сетчатого образования среднего мозга и латерального отдела подбугорной области. Аналогичное воздействие на вентральный участок морского конька приводило к менее заметным стимулирующим эффектам, а раздражение дорсомедиальной области миндалевидного тела способствовало некоторому улучшению краткосрочной памяти только у собак, обладающих низким исходным уровнем запоминания.

Ухудшение краткосрочной памяти, обусловленное раздражением дорсального участка морского конька, передних ядер зрительного бугра, вентромедиального отдела подбугорной области и базально-латеральной зоны миндалевидного тела, сопровождается снижением возбудимости сетчатого образования среднего мозга и лобной области новой коры.

Следовательно, улучшение краткосрочной памяти, вызванное минимальным пороговым раздражением электрическим током некоторых структур головного мозга

сетчатого образования
дел подбугорной
конька, сосковидных
ниями возбуждения
системы и новой
макологической
факты дают возм
действия, приводя
зывать однонаправ
этапе, эффект на пр
В физиологическ
электрическим ток
ка, передних ядер з
ядра подбугорной
сти миндалевидного
ми фармакологическ
менную память. Пр
ния возбудимости от
животных и в услови
памяти.

(сетчатое образование среднего мозга, латеральный отдел подбугорной области, вентральный участок морского конька), сопровождается в основном такими же изменениями возбудимости образований лимбико-ретикулярной системы и новой коры, которые наблюдались и при фармакологической оптимизации краткосрочной памяти. Эти факты дают возможность полагать, что различные воздействия, приводящие к улучшению памяти, могут оказывать однонаправленный, по крайней мере на последнем этапе, эффект на процессы обмена веществ в ЦНС.

В физиологических условиях эффекты стимуляции электрическим током дорсального участка морского конька, передних ядер зрительного бугра, вентромедиального ядра подбугорной области и базально-латеральной области миндалевидного тела качественно сходны с эффектами фармакологических веществ, нарушающих кратковременную память. При этом следует отметить, что изменения возбудимости отличаются от таковых у контрольных животных и в условиях фармакологической оптимизации памяти.

ГЛАВА 7

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПРОЦЕССАХ КРАТКОСРОЧНОЙ ПАМЯТИ

Очевидно, что улучшение краткосрочной памяти, обусловленное веществами из различных химических классов и фармакологических групп, сопровождается определенным изменением функциональной организации головного мозга (табл. 13). В частности, все они повышают возбудимость сетчатого образования среднего мозга. Последнее, как было показано выше, оказывает стимулирующее влияние на различные стадии обучения и памяти, в том числе и на процесс консолидации. Поэтому можно допустить, что стимуляторы ЦНС, холинергические и адренергические вещества, улучшающие кратковременную память и ускоряющие процесс обучения, воздействуют как на первичные реакции, так и на вторичные (консолидация) этапы формирования энграмм.

Процессы сенсорной интеграции и функции памяти в значительной степени определяются морфофункциональными связями восходящего сетчатого образования с образованиями переднего и промежуточного мозга, в том числе и со структурами морского конька. Многие исследователи связывают их с регуляцией механизмов памяти, повреждение которых приводит к синдрому Корсакова, сопровождающемуся грубыми расстройствами мнестических процессов (Л. П. Латаш, 1968; Л. Т. Попова, 1972; А. М. Вейн, Б. И. Каменецкая, 1973; А. Р. Лурия, 1974). Стимуляция процессов обучения и краткосрочной памяти, обусловленная исследованными фармакологическими веществами, сопровождается четким снижением уровней возбудимости дорсального участка морского конька и сосковидных тел, тогда как возбудимость передних ядер зрительного бугра и извилины пояса изменяется при этом менее существенно (см. табл. 13).

Возбуждение	
Сетчатое образование среднего мозга	ср. +
Дорсальный участок морского конька	—
Вентральный участок морского конька	0
Сосковидные тела	—
Передние ядра (зрительный бугор)	—
Извилины пояса	—
Латеральный отдел подбугорной области	от +
Вентромедиальное ядро подбугорной области	—
Дорсомедиальная область миндалевидного тела	(—)
Базально-латеральная область миндалевидного тела	+
Лобная область коры	(+)
Височная область коры	0
Затылочная область коры	об. 0
Осознание	+
Исходный уровень	—

Таблица 13

Возбудимость структур мозга в норме и при фармакологической оптимизации краткосрочной памяти

Структура мозга	Исходный уровень запоминания*	Галантамин	Пилокарпин	Никотин	Фенамин	Фенатин	Стрихнин	Этимизол	Этиразол
Сетчатое образование среднего мозга	образо-(+)	+	+	+	+	+	+	+	+
Дорсальный участок морского конька	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Вентральный участок морского конька	0	+	+	+	+	+	+	+	+
Сосковидные тела	0	—	—	—	—	—	—	—	—
Передние ядра (зрительный бугор)	0	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	0	(—)	—
Извилины пояса	0	(+)	(+)	(+)	+	(+)	(+)	+	+
Латеральный отдел подбугорной области	+	+	+	—	—	—	+	—	—
Вентромедиальное ядро подбугорной области	0	0	—	—	0	0	0	—	—
Дорсомедиальная область миндалевидного тела	(—)	—	—	—	(—)	—	—	—	—
Базально-латеральная область миндалевидного тела	+	+	+	0	0	—	0	0	0
Лобная область коры	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+
Височная область коры	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Затылочная область коры	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Обозначения: + повышение возбудимости; — снижение возбудимости, 0 отсутствие эффекта; (—) сравнительно слабый эффект.

* Исходный уровень запоминания — это возбудимость структуры во время предъявления теста на краткосрочную память.

При изучении эффектов нейротропных средств, способствующих формированию энграмм, на функциональное состояние дорсального участка морского конька, как во время предъявления тестов на краткосрочную память, так и у контрольных животных, было установлено, что возбудимость этой структуры в области полей CA_3 и CA_4 снижается более выражено, чем в области поля CA_1 . Эти факты объясняются данными М. Н. Ливанова и соавт. (1971), которые установили различную зависимость нейрональной организации этих полей от связей с сетчатым образованием среднего мозга. Авторы показали, в частности, что активность нейронов поля CA_1 в большей степени регулируется импульсами, приходящими от коры больших полушарий, а нейрональная активность в зоне полей CA_3 и CA_4 определяется в значительной степени сетчатым образованием. В настоящее время также выявлено, что поле CA_1 морского конька существенно отличается от полей CA_3 и CA_4 по функциональным, морфологическим и биохимическим показателям (О. С. Виноградова, 1973; М. В. Каранова, К. Н. Культас, 1973; Yaginaga, Hyden, 1971; Olds et al., 1972; Fried, 1972). Возможно, что в поле CA_3 осуществляется конвергенция информации, на основе которой происходит принятие решений. Согласно данным О. С. Виноградовой (1973), морской конек, являющийся детектором новизны, не фиксирует следы, а пропускает их на «запись». При этом выявление новизны сигнала происходит в полях CA_3 и CA_4 , которые управляют пропуском конкретной информации через пирамидные нейроны поля CA_1 и связанные с ними структуры. Определение же биологического значения сигналов осуществляется сосковидными телами, лимбическими ядрами зрительного бугра и корой. Изложенные факты, а также многочисленные другие данные указывают, таким образом, на активную роль морского конька в процессах формирования энграмм. Как показывают результаты наших исследований, улучшение краткосрочной памяти, обусловленное фармакологическими веществами, происходит на фоне понижения возбудимости полей CA_3 и CA_4 дорсального участка морского конька. Одновременно отмечается снижение уровня возбудимости сосковидных тел, которые через систему свода находятся в тесной анатомической связи с морским коньком, а через сосковидные тела — с сетчатым образованием.

Как полагают В. Ф. Коновалов и О. С. Виноградова (1970), сосковидные тела наряду с передними ядрами зрительного бугра и корой больших полушарий обладают способностью сохранять специфичность сенсорной информации и воспроизводить ее при активном участии структур лимбико-ретикулярной системы. Однако в этой работе была выявлена независимость реакции нейронов данной структуры от характера воздействий, приходящих по двум основным эфферентным входам (морской конек и сетчатое образование). По нашим данным, в условиях фармакологической оптимизации процессов формирования энграмм сосковидные тела функционируют аналогично полям CA_3 и CA_4 дорсального участка морского конька.

Проекционной областью сосковидных тел являются передние ядра зрительного бугра, уровень возбудимости которых в наших опытах на фоне действия этиразола уменьшался подобно таковому сосковидных тел и дорсального участка морского конька. Но при введении холинергических и адренергических веществ, а также стрихнина и этимизола отмечалась только тенденция к угнетению функции этого образования. В противоположность изложенному выше галантамин, пилокарпин, никотин, фенатин и стрихнин оказывали слабое стимулирующее влияние на высшее звено лимбической системы — извилину пояса, тогда как фенамин, этимизол и этиразол достоверно повышали ее возбудимость. Возможно, что более выраженное, чем у остальных веществ, стимулирующее влияние этимизола, этиразола и фенамина на кратковременную память и обучение является результатом возбуждающего влияния их на извилину пояса.

Обращает на себя внимание тот факт, что в лимбической системе по мере удаления от дорсального участка морского конька уровни возбудимости структур на фоне действия фармакологических средств, улучшающих краткосрочную память и обучение, начинают повышаться. Так, наряду с тормозным влиянием этих веществ на дорсальный участок морского конька и сосковидные тела угнетающее действие их на передние ядра зрительного бугра в большинстве опытов выражено уже слабо, а возбудимость извилины пояса, напротив, имеет тенденцию к увеличению. Эта закономерность подтверждается отчасти данными О. С. Виноградовой (1973), установившей, что по мере удаления от морского конька в других структу-

рах этой системы число нейронов, в которых формируются ответы, нарастает, тогда как скорость формирования реакций замедляется. Как показано этим автором, для поля CA_3 морского конька самой сильной является реакция на первый раздражитель, а для поля CA_1 — на второй. В сосковидных телах и передних ядрах зрительного бугра реакции формируются соответственно 3—4- и 4—7-кратному применению сигнала, тогда как в извилине пояса — только 8—15-му применению. Сроки формирования реакций в извилине пояса совпадают в основном со временем угасания реакций в поле CA_3 морского конька.

Наряду с изложенным выше результаты наших исследований показали, что холинергические вещества, прямые адреномиметические средства и стимуляторы ЦНС повышают уровень возбудимости вентрального участка морского конька. Дорсальный и вентральный его участки рассматриваются как единые, но не идентичные образования (Е. М. Фарберова, 1973; Freid, 1972; Mc Gaugh, 1972). Полученные нами данные согласуются с результатами исследований Н. Н. Дзидзишвили и А. А. Унгиадзе (1974), которые в опытах на кошках установили, что раздражение дорсального участка морского конька оказывает тормозное влияние, а раздражение вентрального — стимулирующий эффект на процессы запоминания. Изучение характера взаимоотношений между вентральным и дорсальным участками морского конька в процессах памяти показало (В. А. Крауз, 1974), что при улучшении краткосрочной памяти у собак, обусловленном раздражением вентрального участка морского конька электрическим током, с параметрами, не вызывающими разрядов последствия на ЭЭГ, наблюдается снижение уровня возбудимости дорсальной части этой структуры. Нарушение кратковременной памяти, вызванное раздражением дорсального участка морского конька, напротив, сопровождалось некоторым повышением возбудимости вентральной его области.

Лобная область оказалась единственной зоной коры больших полушарий, уровень возбудимости которой на фоне действия фармакологических веществ, улучшающих обучение и кратковременную память, повышался, тогда как возбудимость затылочной и височной областей коры достоверно не изменялась при этом. Данный факт ни в какой мере не исключает участия зрительной и слуховой об-

ластей коры в процессах запоминания. Стабильный уровень возбудимости этих зон является, по-видимому, необходимым в действии холинергических, адренергических веществ и стимуляторов ЦНС на память.

В любом случае память, как системная функция накопления и хранения информации, в значительной степени связана с высшими отделами ЦНС и в первую очередь с лобной областью новой коры, функциональное состояние которой определяется как подкорковыми образованиями, так и различными областями коры. Удаление у животных лобных долей заметно сказывается на процессах обучения и на величине отсроченных реакций. Согласно данным В. С. Русинова с соавт. (1972), поражение медиально-базальных отделов лобной доли у людей, вызывающее расстройства памяти, приводит к нарушению корреляционных взаимоотношений ЭЭГ височной и лобной областей обоих полушарий. Больные с поражением передних отделов мозга по сравнению с больными, у которых нарушения локализованы в задних областях, хуже выполняли задачи при предъявлении зрительных и слуховых раздражителей на краткосрочную память (Lewinsohn et al., 1972).

«Регуляторный» цикл структур находится в тесных морфофункциональных отношениях с «информационным». В частности, сетчатое образование через зубчатую фасцию связано с извилиной пояса, а поле СА₃ дорсального участка морского конька через коллатерали Шаффера оказывает свое влияние на поле СА₁. Наряду с этим поле СА₃ через свод спайки связано с другим образованием «регуляторной» системы — подбугорной областью, которая функционирует как гетерогенная структура. Установлено, что электрическое раздражение латерального отдела подбугорной области активирует безусловный и условный компоненты пищевых реакций у кошек и значительно увеличивает продолжительность отсроченных реакций. Раздражение вентро-медиального ядра этой структуры приводит к противоположным эффектам (Т. Н. Ониани и др., 1972). Близкие результаты в отношении подбугорной области были получены и в наших опытах, выполненных на собаках.

Вместе с тем нейрофармакологический анализ показал, что латеральный отдел и вентромедиальное ядро подбугорной области в процессах кратковременной памяти не имеют стабильного функционального знака.

Оказалось, что при улучшении обучения и кратковременной памяти, вызванном галантамином, пилокарпином и стрихнином, уровень возбудимости латеральной области его повышается. Никотин, фенамин, этимизол и этиразол, которые также улучшали обучение и увеличивали продолжительность отсроченных реакций, напротив, снижали возбудимость данного отдела этой структуры. Функциональное состояние вентромедиального ядра подбугорной области при введении галантамина, фенамина, фенатина и стрихнина в наших опытах достоверно не изменялось, тогда как возбудимость его на фоне действия пилокарпина, никотина, этимизола и этиразола уменьшалась.

Аналогичное заключение можно сделать и в отношении базально-латеральной, но не дорсомедиальной области миндалевидного тела. Улучшение обучения и стимуляция краткосрочной памяти, обусловленные галантамином и пилокарпином, сопровождались повышением уровня возбудимости базально-латеральной части данной структуры. Фенатин, напротив, оказывал тормозное влияние, а другие применяемые препараты были неэффективны. В противоположность этому на фоне действия фармакологических веществ, которые увеличивали у собак максимальное время отсроченных реакций и повышали скорость образования ситуационных условных рефлексов, наблюдалось снижение возбудимости дорсомедиальной области миндалевидного тела. Функциональная гетерогенность этого образования в процессах обучения и памяти продемонстрирована в исследованиях многих авторов (А. К. Данилова, 1969; Н. Ф. Суворов и др., 1971; М. М. Мгалоблишвили, 1972; Milner, 1973; Bresnahan, Routtenberg, 1972, и др.). Причем дорсомедиальная область его, изменения возбудимости которой были постоянными, играет в этих процессах, вероятно, более важную роль, чем базально-латеральная часть. Это предположение находит подтверждение в более ранних исследованиях Camperot (1969). Он показал, что разрушение базально-латерального отдела миндалевидного тела не оказывает существенного влияния на обучение и память.

Можно сделать заключение, что у собак с высоким уровнем пищевой мотивации стимуляция кратковременной памяти и улучшение обучения, вызванные различными нейротропными веществами, сопровождаются четкой функциональной организацией структур, относящихся к

«информационной» системе. Наряду с этим некоторые структуры «регуляторного» цикла (сетчатое образование среднего мозга и дорсомедиальная часть миндалевидного тела) в процессах фармакологической оптимизации механизмов кратковременной памяти также имеют стабильный функциональный знак, тогда как уровни возбудимости базально-латеральной области миндалевидного тела, латерального отдела и вентромедиального ядра подбугорной области изменяются при этом разнонаправленно.

Функциональное состояние сетчатого образования среднего мозга, дорсального участка морского конька, дорсомедиальной области миндалевидного тела и лобной области новой коры претерпевает аналогичные изменения и у контрольных животных. Поэтому можно предположить, что фармакологическая оптимизация кратковременной памяти обуславливается в основном не этими, а какими-то другими образованиями ЦНС. Улучшение краткосрочной памяти и обучения, вызванное различными нейротропными средствами, связано, очевидно, в первую очередь с соответствующими изменениями уровней возбудимости сосковидных тел, передних ядер зрительного бугра, извилины пояса и вентрального участка морского конька.

Различные уровни запоминания сопровождаются неодинаковой организацией мозга. К такому выводу можно прийти и при сравнении возбудимости различных структур головного мозга в условиях низкого и сравнительно высокого запоминания, обусловленного в наших опытах соответствующими уровнями пищевой мотивации. Оказалось, что мотивационное облегчение краткосрочной памяти связано преимущественно с изменениями возбудимости латерального отдела подбугорной области и миндалевидного тела.

Результаты проведенного на ЭВМ «Минск-32» корреляционного и факторного анализа показали, что фармакологическая оптимизация памяти по сравнению с исходными уровнями запоминания обуславливается качественно иной структурно-функциональной организацией лимбико-ретикулярной системы и новой коры. Выяснилось, в частности, что при стимуляции кратковременной памяти различными фармакологическими веществами 16 из 20 корреляций были совершенно новыми. Такая перестройка корреляционных матриц обусловила формирование новых подсистем головного мозга, струк-

тура которых резко отличалась от таковой в контроле при предъявлении тестов на краткосрочную память. Вместе с тем результаты факторного анализа дали возможность выделить определенные подсистемы головного мозга, которые обуславливали различные уровни запоминания, в том числе и фармакологическую оптимизацию кратковременной памяти.

Таким образом, на структурном уровне ЦНС формируются определенные системы и подсистемы, обеспечивающие фармакологическую оптимизацию процессов обучения и краткосрочной памяти. Каждое образование в таких системах и подсистемах выступает с определенным функциональным знаком независимо от интимного механизма действия того или иного вещества (см. табл. 13).

Ухудшение процессов обучения и кратковременной памяти, обусловленное различными фармакологическими веществами, не сопровождается какими-либо определенными сдвигами функционального состояния структур мозга, которые наблюдались при применении нейротропных средств, улучшающих эти процессы. Нарушения механизмов кратковременной памяти могут определяться, очевидно, изменениями уровней возбудимости структур, относящихся к различным системам головного мозга (табл. 14). Однако наиболее выражено эти процессы тормозятся на фоне действия нейротропных средств, воздействующих одновременно на сетчатое образование среднего мозга, морской конек и новую кору. Такими веществами оказались в первую очередь центральные М-холиноблокаторы. Эти препараты в отличие от других веществ оказывают сложное влияние на сетчатое образование среднего мозга, уровень возбудимости которого при угнетении М-холинорецепторов снижался. Однако это снижение возбудимости сопровождалось повышением порога реакции активации, регистрируемой на ЭЭГ, и уменьшением порога поведенческих реакций. Детальное обсуждение «диссоциации» между этими показателями можно найти в статье В. А. Крауза (1968). Необходимо добавить, что эта «диссоциация» мнимая, так как реакция активации на ЭЭГ связана в основном с М-холинореактивными системами мозга (Р. Ю. Ильюченко, 1965; Ю. С. Бородкин, 1967; White, 1963). Их угнетение приводит к снижению возбудимости, в частности, гиппокампальной зоны подбугорной области (В. А. Крауз, И. А. Лапина,

Сравнительная характеристика влияния различных веществ на функциональное состояние структур головного мозга

Структура	Вещество	Влияние
Сетчатое образование среднего мозга	А	—
Дорсальный участок морской коры	А	—
Вентральный участок морской коры	А	0
Сосковидные тела	А	0
Передние ядра зрительного бугра	А	0
Извилины пояса	А	0
Латеральный отдел подбугорной области	А	+
Вентромедиальное ядро подбугорной области	А	0
Дорсомедиальная область миндалевидного тела	А	(—)
Базально-латеральная область миндалевидного тела	А	+
Лобная область коры	А	(+)
Височная область коры	А	0
Затылочная область коры	А	0

С. А. Крауз, И. А. Лапина

Таблица 14

Сравнительная характеристика возбудимости структур мозга при исходном краткосрочном запоминании в условиях фармакологического угнетения его

Структура мозга	Исходный уровень запоминания	Изменения возбудимости в результате применения						
		метамизо- ла	агропина	тегурама	аминазина	резерпина	L-ДОФА	5-ОТФ
Сетчатое образование среднего мозга	(+)	—/0	—/0	0	—	—	0	0
Дорсальный участок морского конька	—	+	+	+	+	+	0	0
Вентральный участок морского конька	0	+	+	0	+	+	+	0
Сосковидные тела	0	0	0	0	—	—	+	+
Передние ядра зрительного бугра	0	0	—	0	0	+	+	0
Извилины пояса	0	0	+	0	0	+	—	0
Латеральный отдел подбугорной области	+	—	+	0	0	—	—	—
Вентромедиальное ядро подбугорной области	0	0	0	0	—	0	+	—
Дорсомедиальная область миндалевидного тела	(—)	+	+	+	+	+	0	0
Базально-латеральная область миндалевидного тела	+	—	+	+	+	+	0	0
Лобная область коры	(+)	—	+	0	0	0	0	0
Височная область коры	0	0	0	0	0	0	0	0
Затылочная область коры	0	—	+	0	0	0	0	0

Обозначения: + повышение возбудимости; — снижение возбудимости; 0 отсутствие эффекта; (—) слабый эффект.

1972), которая находится в реципрокных отношениях с сетчатым образованием среднего мозга. Этот факт и обуславливает, вероятно, в ряде опытов некоторое снижение порога поведенческих реакций, наблюдаемое при системных путях введения М-холинолитических средств, которые одновременно резко нарушают кратковременную память. Микроинъекция метамизила в эту структуру приводит к снижению возбудимости ее, и какой-либо «диссоциации» в данном случае не наблюдается (В. А. Крауз, 1971).

В противоположность метамизилу угнетающее влияние атропина на память в ряде случаев сопровождалось такими же изменениями функционального состояния образований головного мозга, как при улучшении обучения и памяти. Так, атропин снижал уровень возбудимости передних ядер зрительного бугра и, напротив, повышал возбудимость извилины пояса и лобных областей новой коры. Однако атропин и метазил наряду с их своеобразным действием на сетчатое образование среднего мозга повышали уровень возбудимости дорсального участка морского конька и дорсомедиальной области миндалевидного тела, которые в контроле при предъявлении тестов на кратковременную память, а также при улучшении краткосрочной памяти и обучения имели противоположные пороги возбудимости. Именно эти нарушения являются, очевидно, определяющими в тормозных эффектах центральных М-холинолитических средств на кратковременную память. Здесь необходимо отметить, что наряду с общими эффектами их на сетчатое образование среднего мозга, дорсальный и вентральный участки морского конька и дорсомедиальную часть миндалевидного тела они обладают противоположным влиянием на латеральный отдел подбугорной области, базально-латеральную область миндалевидного тела, лобные и затылочные области новой коры (см. табл. 14). Эти факты согласуются с результатами исследований Curtis с соавт. (1965), Votava (1967) и наших работ (Ю. С. Бородкин, В. А. Крауз, 1968; В. А. Крауз, 1971), в которых была продемонстрирована возможность существования в отдельных образованиях головного мозга, в частности в новой коре и миндалевидном теле, различных видов М-холинорецепторов. Кроме этого, было установлено (Ю. С. Бородкин, В. А. Крауз, 1971), что центральные М-холиноблокаторы резко извращают интрацентральные взаимоотношения

между сетчатым образованием среднего мозга и структурой лимбической системы. Это, вероятно, и обуславливает выраженные тормозные эффекты антимускариновых агентов на краткосрочную память и на прочно выработанные ситуационные условные рефлексy у собак.

Подтверждением этому являются результаты выполненного нами корреляционного и факторного анализа, которые позволили оценить структурно-функциональную организацию лимбико-ретикулярной системы новой коры в процессах нарушений кратковременной памяти и обучения, вызванного антимускариновыми средствами, веществами, нарушающими синтез, депонирование и рецепцию катехоламинов, а также предшественниками дофамина и серотонина. Было показано, в частности, что фармакологическое нарушение кратковременной памяти сопровождается появлением новых, не присущих нормальной памяти у контрольных животных, взаимоотношений между исследуемыми образованиями головного мозга. Наряду с этим в отличие от контрольных опытов была выявлена коренная реконструкция структуры подсистем мозга, которые формировались на фоне действия нейротропных веществ, нарушающих краткосрочную память и обучение.

Уменьшение продолжительности отсроченных реакций и снижение скорости образования ситуационных условных рефлексов отмечались в наших исследованиях также при введении больших доз тетурама, аминазина и резерпина, нарушающих соответственно биосинтез, рецепцию и депонирование катехоламинов. Выяснилось, что и в этом случае наблюдается повышение возбудимости дорсальной части морского конька и дорсомедиальной области миндалевидного тела (см. табл. 14). Особенно наглядно это видно на примере тетурама, действие которого проявлялось только на данные структуры. Более выраженное, чем у тетурама и аминазина, тормозное влияние резерпина на краткосрочную память и особенно на обучение связано, вероятно, и с тем, что резерпин повышает также уровень возбудимости передних ядер зрительного бугра, который при улучшении памяти, напротив, имел тенденцию к угнетению.

Однако нарушение кратковременной памяти не всегда сопровождается указанными выше изменениями функционального состояния сетчатого образования среднего мозга, дорсального участка морского конька и дорсоме-

диальной части миндалевидного тела (см. табл. 14). Так, при повышении уровня эндогенных серотонина и дофамина, обусловленном введением соответственно 5-ОТФ и ДОФА, возбудимость этих структур при предъявлении тестов на краткосрочную память у собак достоверно не изменялась. Нарушение кратковременной памяти и обучения на фоне действия этих веществ связано, по-видимому, с влиянием их на другие образования головного мозга и в первую очередь на те структуры, функциональное состояние которых изменялось при оптимизации механизмов краткосрочной памяти. Как было установлено нами, ДОФА и 5-ОТФ повышают возбудимость сосковидных тел. Аналогичный эффект ДОФА оказывал на передние ядра зрительного бугра и, напротив, снижал возбудимость извилины пояса. Однако угнетающее влияние ДОФА на отсроченные реакции и обучение мало отличалось от подобных эффектов 5-ОТФ. Следовательно, нарушение кратковременной памяти и снижение скорости образования условных реакций в этих опытах можно объяснить, очевидно, тем, что эти вещества оказывают стимулирующее действие на сосковидные тела, возбудимость которых при улучшении краткосрочной памяти и обучения уменьшалась.

Таким образом, нарушения краткосрочной памяти могут определяться изменениями функционального состояния каждой из структур лимбико-ретикулярной системы и новой коры. При фармакологическом угнетении кратковременной памяти, как показали результаты корреляционного и факторного анализа, наблюдается появление неприсущих нормальному запоминанию взаимоотношений между образованиями лимбико-ретикулярной системы и новой корой, а также отмечается коренная реконструкция структуры подсистем головного мозга, что, естественно, и обуславливает нарушение памяти.

При изучении функциональной организации образований лимбико-ретикулярной системы и новой коры на фоне действия веществ, не оказывающих существенного влияния на краткосрочную память и обучение, выяснилось, что в ряде случаев возбудимость этих структур мозга при предъявлении тестов на краткосрочную память и у контрольных животных изменялась неодинаково (табл. 15).

Из табл. 15 видно, что на фоне действия исследуемых веществ возбудимость некоторых образований ЦНС, оп-

Возбудимость структур
на исследуемых

Структуры
мозга

Возбудимость
на исследуемых

Сетчатое образование среднего мозга

Дорсальный участок морского конька

Вентральный участок морского конька

Сосковидные тела

Передние ядра зрительного бугра

Извилины пояса

Латеральный отдел подбугорной области

Вентромедиальное ядро подбугорной области

Дорсомедиальная область миндалевидного тела

Базально-латеральная область миндалевидного тела
Лобная область коры

Таблица 15

Возбудимость структур мозга при введении веществ, не влияющих на исходный уровень краткосрочной памяти

Структура мозга	Исходный уровень запоминания	Изменения возбудимости							
		кофеин		β -этилди- фацил		кокаин		метизергид	
		у контрольных животных	в период отсроченных реакций	у контрольных животных	в период отсроченных реакций	у контрольных животных	в период отсроченных реакций	у контрольных животных	в период отсроченных реакций
Сетчатое образование среднего мозга	+	0	+	0	+	+	+	0	+
Дорсальный участок морского конька	—	—	—	—	—	—	—	0	—
Вентральный участок морского конька	0	—	0	0	0	+	+	0	0
Сосковидные тела	0	0	0	—	—	0	0	0	0
Передние ядра зрительного бугра	0	0	0	0	0	0	0	+	+
Извилина пояса	0	0	0	+	+	+	+	0	0
Латеральный отдел подбугорной области	+	0	+	0	0	0	0	0	0
Вентромедиальное ядро подбугорной области	0	—	—	0	0	+	+	0	0
Дорсомедиальная область миндалевидного тела	—	+	0	—	—	+	+	+	+
Базально-латеральная область миндалевидного тела	+	+	+	—	—	+	+	—	—
Лобная область коры	+	+	+	0	+	+	+	0	+

Продолжение табл. 15

Структура мозга	Исходный уровень запоминания	Изменения возбудимости							
		кофеин		β-этилдифацил		кокаин		метизергид	
		у контрольных животных	в период отсроченных реакций	у контрольных животных	в период отсроченных реакций	у контрольных животных	в период отсроченных реакций	у контрольных животных	в период отсроченных реакций
Височная область коры	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Затылочная область коры	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Обозначения: + повышение возбудимости; — снижение возбудимости; 0 отсутствие эффекта.

ределяемая во время отсроченных реакций, отличается от данных, полученных в аналогичных условиях, но без применения препаратов. Так, например, кофеин наряду с общими эффектами его на большинство структур головного мозга оказывал тормозное влияние на вентромедиальное ядро подбугорной области и не изменял возбудимость дорсомедиальной области миндалевидного тела. В контрольных экспериментах, напротив, функциональное состояние первого образования не изменялось, а возбудимость второй структуры снижалась. Но если эти изменения уровней возбудимости существенно не сказывались на краткосрочной памяти собак, обладающих различной способностью к запоминанию, а также на скорости образования пищевых двигательных условных рефлексов у легкообучающихся животных, то у собак с низкой способностью к обучению они способствовали появлению слабого стимулирующего эффекта. Некоторое улучшение обучения, наблюдавшееся на фоне действия кофеина, можно связать, очевидно, в первую очередь с угнетением вентромедиального ядра подбугорной области, который рассматривается как «центр насыщения» (Е. В. Абзигидзе, 1969; К. В. Судаков, 1970; Anand, 1961; Robinson, Mishkin, 1968). Естественно, что уменьшение возбудимости этой структуры могло приводить к мотивационному увеличению скорости образования пищевых рефлексов у труднообучающихся животных.

β-Этилдифацил...
заметного...
литие от него...
улучшению обуче...
группы. При сред...
образований голо...
что β-этилдифацил...
тел и, напротив, с...
извилину пояса. Не...
ствия фармакологи...
срочную память и о...
аналогичном функц...
некоторое стимулир...
обучение животных...
ше факторами. В к...
связан, вероятно, с...
образования голо...
морского конька, п...
которые можно отнес...
извилиной пояса к...
мирования энграмм...
на базально-латер...
возбудимость кото...
нения, напротив,
принципиального...
фармакологическо...
тура не обладает...
нием.
Как выяснило...
гид повышали у...
части миндалевид...
ных реакций. Об...
тив, сопровождал...
образования. По...
снижались порог...
подбугорной обл...
чивалась возбужд...
В условиях исхо...
стояние последн...
ской оптимизаци...
денция к понижа...
циональные изм...
собак, а также...
ций у животных.

β-Этилдифацил, так же как и кофеин, не оказывал заметного влияния на краткосрочную память. Но в отличие от него β-этилдифацил способствовал некоторому улучшению обучения животных как первой, так и второй группы. При сравнительном анализе возбудимости ряда образований головного мозга (см. табл. 15) оказалось, что β-этилдифацил снижал возбудимость сосковидных тел и, напротив, оказывал стимулирующее действие на извилину пояса. Необходимо отметить, что на фоне действия фармакологических веществ, улучшающих краткосрочную память и обучение, эти структуры находились в аналогичном функциональном состоянии. По-видимому, некоторое стимулирующее влияние β-этилдифацила на обучение животных можно объяснить приведенными выше факторами. В целом слабый эффект β-этилдифацила связан, вероятно, с тем, что он не действует на другие образования головного мозга — вентральный участок морского конька, передние ядра зрительного бугра, которые можно отнести наряду с сосковидными телами и извилиной пояса к системе оптимизации механизмов формирования энграмм. Тормозящее влияние этого вещества на базально-латеральную область миндалевидного тела, возбудимость которой в условиях исходного запоминания, напротив, повышалась, по-видимому, не имеет принципиального значения. Следует отметить, что при фармакологической оптимизации памяти эта структура не обладает стабильным функциональным состоянием.

Как выяснилось в наших опытах, кокаин и метизергид повышали уровень возбудимости дорсомедиальной части миндалевидного тела при тестировании отсроченных реакций. Обычное предъявление этого теста, напротив, сопровождалось уменьшением возбудимости данного образования. Помимо этого, на фоне действия кокаина снижались пороги раздражения вентромедиального ядра подбугорной области, а при введении метизергида увеличивалась возбудимость передних ядер зрительного бугра. В условиях исходного запоминания функциональное состояние последнего не изменялось, а при фармакологической оптимизации памяти, напротив, наблюдалась тенденция к понижению возбудимости. Однако эти функциональные изменения еще не отражались на обучении собак, а также на продолжительности отсроченных реакций у животных, обладающих низкой способностью к за-

поминанию. В то же время кокаин и метизергид несколько ухудшали краткосрочную память у собак с высокими исходными показателями запоминания, что, по-видимому, связано с указанными выше сдвигами возбудимости дорсомедиальной части миндалевидного тела, вентромедиального ядра подбугорной области и передних ядер зрительного бугра.

Таким образом, при анализе функционального состояния исследуемых структур головного мозга на фоне действия веществ, не оказывающих существенного влияния на продолжительность отсроченных реакций и скорость образования условных рефлексов (кофеин, кокаин, β -этилдифацил, метизергид), выяснилось, что действие их на многие образования головного мозга совпадает с теми эффектами, которые наблюдались при введении препаратов, улучшающих обучение и память. Однако эффекты этих нейротропных средств в ряде случаев отличались от действия указанных веществ. Этим, очевидно, и можно объяснить отсутствие заметного влияния их на отсроченные реакции и обучение собак.

Серия экспериментов, в которых была выявлена функциональная организация при прямой стимуляции электрическим током ряда образований лимбико-ретикулярной системы и новой коры, была необходима для сравнения полученных результатов с данными, выявленными при нейрофармакологическом анализе функционального состояния ЦНС.

Оказалось, что улучшение краткосрочной памяти, вызванное минимальным пороговым раздражением ряда образований головного мозга (табл. 16), сопровождается практически идентичной функциональной организацией лимбико-ретикулярной системы и новой коры, которая наблюдается при фармакологической оптимизации краткосрочной памяти. Из табл. 16 видно, что улучшение краткосрочной памяти и в этом случае может быть связано прежде всего со снижением уровня возбудимости сосковидных тел и передних ядер зрительного бугра с одновременным повышением возбудимости извилины пояса и вентрального участка морского конька. Однако степень увеличения времени отсроченных реакций зависит в первую очередь от наличия соответствующего функционального состояния структур, входящих в лимбическую систему, и во вторую очередь — от уровня исходного запоминания.

Возбуждение	Среднее
памяти	показатель
Структура мозга	
Сетчатое образование среднего мозга	
Дорсальный участок морского конька	
Вентральный участок морского конька	
Сосковидные тела	
Передние ядра зрительного бугра	
Извилины пояса	
Латеральный отдел подбугорной области	
Вентральное ядро подбугорной области	
Дорсомедиальная область миндалевидного тела	
Базально-латеральная область миндалевидного тела	
Лобная область коры	
Височная » » »	
Затылочная » » »	
Обозначения: + — усиление эффекта; 0 — отсутствие эффекта	
Изменения в возбудимости структур мозга в условиях раз- обусловленных раз- обусловленных раз-	
ского конька, пере- ского конька, пере-	
медиального ядра медиального ядра	
латеральной обла- латеральной обла-	

Таблица 16

Возбудимость структур мозга при улучшении краткосрочной памяти под влиянием раздражения электрическим током некоторых его образований

Структура мозга	Исходный уровень запоминания	Раздражаемые структуры			
		сетчатого образования среднего мозга	латерального отдела подбугорной области	вентрального участка морского конька	дорсомедиальной области миндалевидного тела
Сетчатое образование среднего мозга	+	X	+	+	+
Дорсальный участок морского конька	—	—	—	—	—
Вентральный участок морского конька	0	+	(+)	X	0
Сосковидные тела	0	—	—	—	0
Передние ядра зрительного бугра	0	(—)	—	—	—
Извилина пояса	0	(+)	(+)	0	(+)
Латеральный отдел подбугорной области	+	+	X	0	0
Вентральное ядро подбугорной области	0	0	0	—	—
Дорсомедиальная область миндалевидного тела	—	—	—	—	X
Базально-латеральная область миндалевидного тела	+	+	0	0	0
Лобная область коры	+	+	+	+	+
Височная » »	0	0	0	0	0
Затылочная » »	0	0	0	0	0

Обозначения: + повышение возбудимости; — снижение возбудимости; 0 отсутствие эффекта; (—) слабый эффект; X — раздражаемая структура.

Изменения возбудимости исследуемых образований мозга в условиях нарушений краткосрочной памяти, обусловленных раздражением дорсального участка морского конька, передних ядер зрительного бугра, вентромедиального ядра подбугорной области и базально-латеральной области миндалевидного тела, сходны с

Таблица 17

Возбудимость структур мозга при нарушении краткосрочной памяти под влиянием раздражения электрическим током некоторых его образований

Структура мозга	Исходный уровень запоминания	Раздражаемые структуры			
		дорсальный участок морского конька (поля CA ₃ и CA ₄)	переднее ядро зрительного бугра	вентромедиальное ядро подбугорной области	базально-латеральная область миндалевидного тела
Сетчатое образование среднего мозга	+	—	—	—	—
Дорсальный участок морского конька	—	X	(+)	0	0
Вентральный участок морского конька	0	+	—	0	0
Сосковидные тела	0	0	+	0	0
Передние ядра зрительного бугра	0	0	X	0	(—)
Извилины пояса	0	—	0	0	0
Латеральный отдел подбугорной области	+	—	0	—	0
Вентромедиальное ядро подбугорной области	0	0	+	X	0
Дорсомедиальная область миндалевидного тела	—	0	+	0	+
Базально-латеральная область миндалевидного тела	+	+	0	0	X
Лобная область коры	+	(—)	(—)	—	(—)
Височная » »	0	(—)	(—)	0	0
Затылочная » »	0	0	0	0	0

Обозначения те же, что в табл. 16.

эффектами фармакологических веществ, угнетающих краткосрочную память, но они являются качественно иными по сравнению с таковыми в условиях исходного запоминания и тем более при сопоставлении их с процессами при оптимизации памяти (табл. 17).

Однако нами было показано, что стимуляция полей CA₃ и CA₄ дорсального участка морского конька и перед-

них ядер (зрительного) бугра приводила к развитию более выраженного нарушения краткосрочного запоминания, чем аналогичное воздействие на вентромедиальное ядро подбугорной области и базально-латеральную область миндалевидного тела. По-видимому, это можно связать с возбуждением дорсального участка морского конька и одновременным снижением возбудимости височной области новой коры. Предварительное раздражение дорсального участка морского конька обычно способствовало угнетению латерального отдела подбугорья и извилины пояса. Стимуляция передних ядер зрительного бугра оказывала такой же эффект на вентральный участок морского конька и, напротив, вызывала повышение возбудимости сосковидных тел, вентромедиального отдела подбугорной области и дорсомедиальной области миндалевидного тела.

Можно сделать предположение, что различные воздействия, сопровождающиеся улучшением или ухудшением памяти, на последнем этапе, вероятно, имеют единый механизм.

Следует подчеркнуть также важную роль интрацентральных отношений в осуществлении любой функции ЦНС, в том числе и функции памяти. Вероятно, интрацентральные отношения являются необходимым элементом в формировании на структурном уровне системы, обеспечивающей функцию памяти при различных ее состояниях. Так, улучшение краткосрочной памяти находится в прямой зависимости от повышенной реципрокности между сетчатым образованием среднего мозга, с одной стороны, дорсальным участком морского конька и сосковидными телами — с другой. Обычно повышение возбудимости первого образования сопровождается понижением возбудимости вторых. Функциональное состояние лобной области коры и вентрального участка морского конька всегда идентично функциональному состоянию сетчатого образования среднего мозга.

Таким образом, характер интрацентральных отношений между этими структурами головного мозга как на фоне действия нейротропных средств, улучшающих краткосрочную память, так и при раздражении электрическим током сетчатого образования среднего мозга не претерпевает существенных изменений, т. е. находится в пределах нормальных физиологических закономерностей, установленных ранее (Ю. С. Бородкин, 1967, 1971;

Ю. С. Бородкин и др., 1970—1973; Н. А. Лосев и др., 1972).

Ухудшение процессов обучения и краткосрочной памяти, как видно из представленных выше табл. 16 и 17, происходит на фоне совершенно обратных взаимоотношений между некоторыми из исследуемых структур. Причем если характер интрацентральных отношений между сетчатым образованием среднего мозга, дорсальным участком морского конька и лобной областью коры не нарушается и структуры в этом случае функционируют с обратным знаком, то в отношении других образований эти взаимосвязи в корне изменяются. В частности, интрацентральные отношения полностью нарушаются между сетчатым образованием, с одной стороны, вентральным участком морского конька, сосковидными телами и латеральным отделом подбугорной области—с другой. Центральные холинолитические средства, в том числе и метамизил, как раз и формируют такие отношения. Таким образом, ухудшение краткосрочной памяти сопровождается ломкой нормальных взаимоотношений между рядом структур головного мозга. Следовательно, интрацентральные отношения играют существенную роль в формировании систем и подсистем, обеспечивающих качественные изменения этой функции ЦНС. Тем более, что внутрицентральные связи имеют большое значение и в механизме действия центральных нейротропных средств (Ю. С. Бородкин, 1967; Ю. С. Бородкин, В. А. Крауз, 1971). В свою очередь некоторую мозаичность в действии различных нейротропных веществ на те или иные структуры головного мозга можно частично объяснить неравноценной проницаемостью для них гистогематических барьеров этих образований (Ю. С. Бородкин, Н. А. Лосев, В. А. Крауз, 1970).

Таким образом, в регуляции механизмов памяти с помощью нейрофармакологических веществ с различным типом действия в отношении обучения и памяти можно выявить функциональную роль каждого образования головного мозга и интрацентральных отношений между ними. Реципрокность отношений при осуществлении какой-либо функции, в частности памяти, имеется не только на структурном уровне, но и характерна также для различных областей одного образования и отдельных нейронных популяций такой области. Например, дорсальный и вентральный участки морского конька принимают уча-

стие в процессах улучшения обучения и краткосрочной памяти с различным функциональным знаком (В. А. Крауз, 1974). Отношения их с сетчатым образованием при осуществлении этой функции ЦНС так же неоднотипны. Если улучшение краткосрочной памяти находится в прямой зависимости от повышенной реципрокности между сетчатым образованием среднего мозга и дорсальным участком морского конька, когда повышение возбудимости первого образования сопровождается понижением возбудимости второго, то этого не наблюдается в отношении вентрального участка морского конька, который не находится в реципрокных отношениях с сетчатым образованием.

Мозг представляет собой саморегулирующуюся систему не только в нейрофизиологическом, но и в биохимическом аспекте. Изменение функции какого-либо звена этой системы может приводить к изменениям функционального состояния других его структур. Результаты наших работ подтверждают данные Р. Ю. Ильюченка (1972), Р. И. Кругликова (1972), Deutsch (1971) и других, согласно которым М-холинэргетические механизмы являются тем звеном, которое принимает основное участие в формировании энграмм. Блокада только центральных М-холинорецепторов метамизилом и атропином приводит к выраженным тормозным эффектам в отношении краткосрочной памяти и обучения собак. Угнетение Н-холинореактивных структур β -этилдифацилом, напротив, незначительно ускоряло обучение и не влияло на продолжительность отсроченных реакций. Выключение α -адренорецепторов и D-серотонинергических систем соответственно фентоламином и метизергидом практически не влияло на краткосрочную память у животных с низким исходным запоминанием и способствовало сравнительно незначительному ее ухудшению у собак с высоким уровнем запоминания. Вместе с тем фентоламин в отличие от метизергида оказывал слабый тормозной эффект на обучение животных, а β -адреноблокатор анаприлин вообще не оказывал действия как на краткосрочную память, так и на обучение. Полученные данные в основном согласуются с исследованиями Ю. В. Бурова и Н. П. Сперанской (1974), Yasuda (1973), в которых в совершенно иных условиях эксперимента (изучалась реакция условного избегания крыс) при сравнительном анализе угнетения различных центральных биохимиче-

ских реактивных систем мозга (адренергических, серотонинергических, холинергических и др.) продемонстрирована важная роль М-холинорецепторов в образовании временных связей.

Однако для нормальной функции различных образований головного мозга в процессах формирования энграмм важно, безусловно, оптимальное взаимодействие биогенных аминов, которым можно управлять, воздействуя в первую очередь на холинореактивные системы. Сбалансированность взаимодействия центральных холинергических механизмов с адренергическими и до некоторой степени с серотонинергическими подчеркивалась в обзорных работах Pradhan и Dutta (1971), Izquierdo (1972) и Wawrzyniec с соавт. (1976). О наличии взаимосвязи между холинергическими и адренергическими системами свидетельствуют также данные П. П. Денисенко и Р. П. Чередниченко (1974). А К. Дашинский (1972) приводит данные, которые можно расценивать не столько как доказательство функциональной связи между системами дофамина и серотонина, сколько как доказательство тесного динамического взаимодействия между системами норадреналина и серотонина. При этом, согласно данным Poschel и Ninteman (1971), а также Genovese и Spano (1974), между норадренергическими и серотонинергическими нейронами переднего мозга существуют реципрокные отношения.

Улучшение краткосрочной памяти и обучения, вызванное различными фармакологическими веществами (холинергические, адренергические, стимуляторы ЦНС), сопровождается в основном одинаковой функциональной организацией структур лимбико-ретикулярной системы и новой коры. Аналогичные результаты были получены в исследованиях, когда увеличение продолжительности отсроченных реакций у собак достигалось при помощи минимального порогового раздражения электрическим током сетчатого образования среднего мозга, латерального отдела подбугорной области и других образований головного мозга. В этих случаях оптимизация кратковременной памяти сопровождалась системной организацией мозга, сходной с таковой при введении указанных выше фармакологических веществ.

Это изменение, по-видимому, в значительной степени обуславливается динамическим взаимодействием медиа-

торов и в первую очередь взаимосвязью ацетилхолина и норадреналина, что подтверждено рядом публикаций. Так, согласно Koelle (1972) и Glisson с соавт. (1974), ацетилхолин, помимо основной его роли как медиатора, может изменять процесс высвобождения норадреналина. Это действие опосредуется, очевидно, через М-холино-реактивные системы, так как возбуждение именно этих структур ареколином, по данным Н. Р. Елаева и М. П. Подосиновой (1973), вызывает использование запасов норадреналина. Fekete (1972) и Vizi (1974), исследовавшие взаимоотношения между холинергическими и адренергическими системами мозга, связывают эффекты холиномиметических средств, которые улучшали обучение и краткосрочную память, с увеличением скорости синтеза норадреналина. Работой Fibiger с соавт. (1971) установлено, что вторая фаза действия пилокарпина зависит от возбуждения центральных адренергических систем в ответ на предварительную стимуляцию М-холинорецепторов.

Наряду с этим сам норадреналин может улучшать процессы биосинтеза ацетилхолина (Ho et al., 1971; Singer et al., 1971; Ho, Loh, 1972), а также аналогично антихолинэстеразному веществу физостигмину повышать уровень ацетилхолина в структурах мозга (Malpica et al., 1970). В частности, в опытах Singer с соавт. (1971) было установлено, что однократное введение норадреналина в латеральный желудочек мозга крыс в дозе 100 мкг/кг повышало активность холинацетилтрансферазы в стволовой части мозга на 35%. Введение данного моноамина в течение 5 дней повышало активность этого фермента в большинстве образований мозга. Причем наиболее сильно активность холинацетилтрансферазы возрастала в коре больших полушарий и подбугорной области. В последней структуре повышалось также и содержание норадреналина. В противоположность этому уровень серотонина в стволовой части и среднем мозге снижался так же, как уменьшалось и содержание дофамина в новой коре и подбугорной области.

Согласно данным Giancarlo и Alessandro (1968), фенамин, стимулирующий краткосрочную память, не только высвобождает катехоламины, но и увеличивает выход ацетилхолина, влияя на окончания нейронов, которые содержат катехоламины и заканчиваются синапсами на холинергических нейронах ростральной части головного

мозга. Повышение уровня ацетилхолина в мозге под влиянием фенамина продемонстрировано также в работах Н. Р. Елаева и М. П. Подосиновой (1973), Но и Gershon (1972), Pepeu (1972), Nistri с соавт. (1972). В опытах Klavans с соавт. (1972) установлено взаимодействие холинергических и дофаминергических систем мозга. Как полагают Gostall с соавт. (1972), эти системы находятся в реципрокных отношениях. Аналогичные данные получены Poschel и Ninteman (1971), а также Von Hungen с соавт. (1975) в отношении норадренергических и серотонинергических систем.

Исходя из этих и многочисленных других данных, можно, очевидно, предположить, что облегчение механизмов формирования энграмм, вызванное в наших опытах различными воздействиями, сопровождается повышением уровней по крайней мере ацетилхолина и норадреналина в мозге при одновременном снижении содержания серотонина. При увеличении эндогенных серотонина и дофамина, обусловленном соответственно 5-ОТФ и ДОФА, отмечается ухудшение краткосрочной памяти и обучения, которое имелось и в случае нарушения биосинтеза норадреналина введением тетурама. Снижение уровня норадреналина в мозге или увеличение концентрации серотонина выше физиологического уровня способствует усилению судорожных реакций (Jobe et al., 1973), которые, как известно, значительно тормозят процессы формирования энграмм.

Оптимальный характер взаимодействия между медиаторами при улучшении краткосрочной памяти и обучения может определять и другие биохимические изменения. Так, например, в работе Daroqui и Orsinger (1972) показано, что фенамин, никотин и физостигмин вызывают отчетливое увеличение содержания РНК в ряде образований головного мозга. На возможность существования сходных изменений обмена медиаторов в процессах краткосрочной памяти указывают и результаты исследований Влагоева с соавт. (1972). В опытах этих авторов установлено, в частности, что галантамин, фенамин, а также стимуляция электрическим током сетчатого образования, т. е. те воздействия, которые в наших исследованиях способствовали оптимизации механизмов краткосрочной памяти, приводят к резкому возрастанию высвобождения в новой коре аланина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина и ГАМК.

Здесь необходимо отметить, что все представления относительно возможности взаимодействия биогенных аминов в ряде проявлений деятельности головного мозга, начиная с нейрональной активности и кончая системными процессами, основаны главным образом на признании того факта, что нейрон полицептивен, но одноэргичен. Конвергенция на одном нейроне терминалей, высвобождающих различные биогенные амины или аминокислоты, создает большие возможности такого взаимодействия на синаптическом уровне не только в масштабе нейрона, но и на уровне нейронной популяции или структуры в целом. При этом нетрудно увидеть, что большинство исследователей утверждают возможность взаимодействия различных биогенных аминов и рецепторных систем, основываясь в лучшем случае на хорошо известных нейрохимических эффектах фармакологических веществ вне их связи с процессами обучения и памяти. В литературе практически отсутствуют данные о корреляции между динамическими изменениями хотя бы двух различных биохимических систем в процессах обучения и хранения энграмм и эффектом вещества на эти изменения. За редким исключением (Wilson e. a., 1975), в одном опыте практически не используется несколько фармакологических веществ, влияющих на различные системы медиаторов. В известной мере это обусловлено возможностью диссоциированного обучения, изменениями обмена одного вещества под влиянием другого фармакологического препарата, сложностью и трудоемкостью биохимических методов исследования. Тем не менее ценность подобного рода исследований очевидна, так как они не только расширяют наши представления о пространственной синаптической организации процессов импульсного и неимпульсного кодирования, но и способствуют более полному представлению о механизме влияния фармакологических средств на формирование, фиксацию и хранение энграмм.

Однако при этом возникает вопрос, какой процесс первичный: изменение функционального состояния того или иного образования при осуществлении какой-либо функции ЦНС, или нарушения в обмене медиаторов и других веществ? В этом отношении мы склоняемся к мнению Valzelli (1974), который на примере поведенческих реакций показал, что нарушения обмена на первом этапе не зависят от концентрации тех или иных аминов, а

определяются прежде всего специфической активностью различных структур головного мозга, взаимоотношениями между ними и изменениями обмена биогенных аминов. Вероятно, аналогичная картина наблюдается и при осуществлении функции памяти.

В заключение следует подчеркнуть, что полученные нами в опытах на собаках факты о функциональной организации лимбико-ретикулярной системы и новой коры в процессах фармакологического управления памятью можно, безусловно, лишь с большой осторожностью переносить на человека. Однако нейротропные средства, эффекты и механизмы действия которых мы попытались проанализировать, оказывают в основном аналогичное влияние и на мнестические процессы у людей (Н. Н. Трауготт и др., 1968, 1971; А. Т. Селиванова, 1969; Б. И. Каменецкая, 1971; Р. Ю. Ильюченко, 1972; Mascherpa, 1970; Milner, 1973, и др.). В частности, общеизвестны эффекты на память человека стимуляторов, не прямых адреномиметических средств и холинергических веществ.

Так, в нашей работе, выполненной совместно с сотрудниками кафедры нервных болезней I Ленинградского медицинского института В. А. Сорокоумовым и А. А. Скоромец (В. А. Крауз, В. А. Сорокоумов, А. А. Скоромец, 1972), показано, что этимизол улучшает краткосрочную память и умственную работоспособность у людей с низким объемом непосредственного запоминания и практически не изменяет их у испытуемых с высоким объемом запоминания. Близкие результаты были получены при введении этимизола собакам (см. главу 3). Основываясь на фактах, можно, очевидно, допустить, что функциональная организация мозга человека в процессах фармакологического управления памятью близка к той, которую мы наблюдали в экспериментах на собаках.

НЕЙРОФАРМА
«МОЛ

Несмотря на бурное развитие проблемы памяти, основным стоящее время представляется, является вопрос о хранении информации и так называемые вители так называемые функции, ставят функцию организации головного мозга согласно их мнению, я на синаптическом уровне правления считают процесс переноса памяти посредством гипотеза Унга, существование п формирование нейронных синаптических роинных синаптических чинает завоевывать согласно этой гипотезе, обучения приводит к перенос, например, к сильнейшие группы аггипи объединяются в Ungar, такой пептид код, названный в специфичен, так как деленном виде обученного животного, такой функциональной настройкой предварительного точисленные

ГЛАВА 8

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ И ПОИСКИ «МОЛЕКУЛЫ ПАМЯТИ»

Несмотря на бурное развитие исследований по проблеме памяти, основным вопросом, вокруг которого в настоящее время продолжают разгораться острые дискуссии, является вопрос о способах кодирования, передачи и хранения информации. Одни исследователи, представители так называемого нейрофизиологического направления, ставят функцию памяти в зависимость от нейронной организации головного мозга. Основой последней, согласно их мнению, являются электрические процессы на синаптическом уровне. Представители второго направления считают практически доказанным явление переноса памяти посредством химических носителей. В частности, гипотеза Унгара (Ungar, 1972, 1973), допускающая существование пептидов маркеров, определяющих формирование нейронных цепей за счет роста межнейронных синаптических связей, после резкой критики начинает завоевывать все большее число сторонников. Согласно этой гипотезе, возбуждение нейрона в процессе обучения приводит к синтезу и выделению определенного маркера. Посредством пептидаз, катализирующих перенос, например, NH_2 -группы на свободные карбоксильные группы акцепторов, все маркеры нейронной цепи объединяются в комплексный пептид. По мнению Ungar, такой пептид представляет собой молекулярный код, названный впоследствии коннектором. Последний специфичен, так как всегда вырабатывается при определенном виде обучения. Перенесенный в мозг необученного животного, такой коннектор способствует организации аналогичной нейронной цепи с равноценной функциональной настройкой, т. е. формирует память без предварительного обучения. Однако, как отмечают многочисленные авторы (Goldstein, 1973; Domagk, 1974;

Agranoff, 1974), воспроизводимость эффектов у таких коннекторов низка, а наличие видовой неспецифичности делает феномен «химического переноса памяти» маловероятным. Кроме того, наблюдается большое расхождение между данными нейрофизиологических исследований и результатами «молекулярного кодирования» (Creutzfeldt, 1973). В то же время нужно отметить, что электрофизиология, которая до настоящего времени наиболее интенсивно разрабатывала и продолжает разрабатывать проблему памяти, по-видимому, начинает испытывать методические затруднения, так как анализ цифровых данных (частотно-модулирующий потенциал) в любом случае не дает ответа на вопрос о возможности биохимической характеристики так называемой энграммы памяти. Если механизм краткосрочной памяти более или менее приемлемо может быть объяснен только на основании чисто электрофизиологических процессов, то для объяснения механизмов долговременной памяти, по-видимому, необходимо исходить из других принципов. В этой связи, как отмечал Drischel (1972), достижения современной молекулярной биологии и нейрофармакологии позволяют предположить не совсем абсурдную идею. А именно должна ли природа поступать столь неэкономично, создавая для генетической памяти совершенно другой принцип, чем для индивидуальной памяти отдельного живого существа? Исходя из этого, ряд исследователей, работающих по проблеме памяти, пришли к заключению о том, что с биохимической точки зрения принцип кодирования информации, вероятно, един как в том, так и в другом случае. Поэтому основные усилия в этом направлении были практически направлены на выяснение роли белков как возможной основы для длительного накопления биологической информации. Однако анализ результатов подобных исследований (Р. И. Кругликов, 1975; Patabi, 1973; Uphouse e. a., 1974; Shashoua, 1974) показал, что для того, чтобы рассматривать возможную роль белка в механизмах долговременной памяти, необходимо прежде всего выяснить ряд вопросов: в частности, могут ли макромолекулы такого белка являться элементами нормального обменного процесса тканей мозга; каковы количественные и качественные изменения его после обучения; есть ли параллелизм между сдвигами в функции памяти и изменениями в процессах обмена веществ; существует ли зависи-

мость между изменениями обмена и скоростью обучения; и, наконец, как долго сохраняет такой белок вновь приобретенные свойства по мере своего участия в повседневных обменных процессах.

Несовершенство наших знаний в этой области заставляет некоторых исследователей ставить под сомнение односторонний подход или полностью отвергать специфичность белков в отношении их участия в фиксации информации. Например, согласно Matthies (1974), синтезируемые в процессе обучения белки специфичны только в отношении их клеточных функций, но не в отношении кодирования информации.

Ставя под сомнение односторонний подход в решении вопроса формирования энграмм, Matthies одновременно выдвигает аргументы в пользу так называемой молекулярно-биологической гипотезы памяти. В противоположность всем изложенным выше взглядам, в своей теории автор пытается объединить в систему современные нейрофизиологические и биохимические данные. Так, краткосрочная память, согласно представлениям Matthies, реализуется через конформационные изменения макромолекул белка синапсов. Конформационные изменения последних обусловлены ионными перемещениями, вызванными прохождением импульса через этот синаптический контакт. Причем в данном случае системы нейромедиаторов не претерпевают существенных изменений. Глубокие сдвиги в обмене последних, по мнению автора, служат основой долговременной памяти. Однако эти изменения сопровождаются изменениями в обмене белка, которые, согласно данным Matthies, неспецифичны и не могут отражать процессов фиксации информации. Действительно, даже при адекватных физиологических воздействиях ацетилхолин может ускорить синтез белка в нейронах головного мозга, а адреналин угнетать его (Н. Р. Елаев, 1974).

Таким образом, авторы большинства гипотез и теорий, предложенных в связи с поисками «молекулы памяти», в основном придерживаются классических представлений о передаче нервного импульса на уровне синаптического контакта. В то же время некоторые исследователи делают попытки вырваться из этих рамок привычных представлений, считая необходимым расширять базу объяснения механизмов краткосрочной и долговременной памяти.

В этом отношении чрезвычайно интересная гипотеза предложена Pfeiffer (1974). Она названа «химической», так как хотя и предполагает образование матриц в области синаптических образований, однако основой последних, по мнению автора, является многообразие химических веществ, которыми так богата ткань мозга. Сочетаясь между собой в определенных комбинациях (а их число может быть ограниченным), они формируют матрицы, каждая из которых способна фиксировать определенный вид информации. Переключение импульсов в таких энграммах происходит на основе общих законов электротехники, а их проведение в различных направлениях осуществляется благодаря параллельно соединенным выходам. Поэтому Pfeiffer считает, что гипотеза не нуждается в допущении специфичности и вариабельности формирования коннекторов в «обучаемых синапсах».

Нами (Ю. С. Бородкин, В. М. Смирнов, 1974; Ю. С. Бородкин, 1976) была предложена гипотеза, согласно которой синапсы нейронов головного мозга функционируют как органические полупроводниковые системы с различными донорными и акцепторными примесями, определяющими формирование аппарата селекции, осуществляющего отбор информации и распределяющего ее по различным каналам связи. В основе механизмов формирования краткосрочной и долгосрочной памяти, согласно этой гипотезе, лежат биоэлектронные системы, фиксирующие определенную информацию и воспроизводящие ее в ответ на тот сенсорный ход, посредством которого она была закодирована на входе в процессе обучения. Большая емкость таких биоэлектронных систем определяется многообразием различных комбинаций между химическими компонентами, участвующими в обеспечении проведения импульса через синапс, и их конформационными свойствами.

Привлечение для объяснения механизмов памяти ряда положений из электротехники и радиоэлектроники, на наш взгляд, является попыткой компенсации неправильного представления о роли медиаторов в передаче нервного импульса, особенно на уровне головного мозга. Следует подчеркнуть, что, согласно современным представлениям, химический способ является только промежуточным этапом в проведении электрического потенциала на уровне синапса.

С позиций проблемы распределения информации и ее фиксации химический способ передачи нервного импульса представляет основу химического кода, где медиатор является одновременно элементом сложнейшей системы аппарата кодирования и компонентом фиксации информации на уровне синапса, т. е. необходимым элементом формирования энграммы. Действительно, если проследить процесс формирования механизмов передачи нервных импульсов в ходе эволюции, то наблюдается интересная закономерность, согласно которой химический способ передачи в наиболее усовершенствованной форме преобладает у высших животных. Если допустить, что это было необходимо в связи со все возрастающим объемом переработки информации, то становится понятным, почему способ передачи сигнала посредством медиатора, возможно, является необходимым элементом химического кода, самым простым и надежным в биологическом объекте. Однако там, где объем информации чрезвычайно стабилен и качественно однороден, используется и прямой электротонический контакт между нейронами. Даже у млекопитающих прямая электротоническая связь между нейронами ЦНС составляет не менее 10% всех нейронов (Akert, 1971; Korn e. a., 1972; Wergman, 1972). В частности, она наблюдается между мотонейронами, нейронами ствола мозга, сетчатки и гигантскими клетками латерального ствола вестибулярного ядра. Электротоническая связь более стабильна, чем химическая, которая чрезвычайно чувствительна к различным изменениям окружающей среды (Nicholls e. a., 1972). Там же, где объем информации велик и качественно разнообразен, используется только химический способ передачи нервного импульса между нейронами. На данном этапе уже возможно распределение информации по различным каналам связи, что осуществляется посредством различных медиаторов.

Наши исследования, направленные на выяснение предполагаемых механизмов формирования энграмм (Ю. С. Бородкин и др., 1976; Ю. С. Бородкин, 1976), дают возможность высказать ряд положений по данному вопросу.

Известно, что после первичной обработки информации, а именно шифровки ее на уровне экстеро- или интерорецепторов, она в виде определенного сенсорного хода поступает в высшие отделы ЦНС.

Вероятно, основой сенсорного хода является частотная характеристика сигнала, что будет показано несколько ниже. Направление сенсорного потока импульсов и особенно распределение его в пределах головного мозга, согласно данным Baumann e. a. (1967) и Mac Gregor (1972), регулируется сетчатым образованием. Структурные элементы последней в виде нейронных сетей чрезвычайно широко распространены в нервной системе млекопитающих. Нейроны таких структур характеризуются перекрывающимися дендритами с многочисленными аксонами. Все они пронизаны продольными волокнами, часть из которых проводит возбуждение в прямом направлении, часть — в обратном.

Интересно отметить, что некоторые нейротропные вещества нарушают контроль сетчатого образования над потоком сенсорной информации. В частности, диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК) в значительной степени усиливает активность рецепторов, наиболее тесно связанных с коллатеральными основными афферентными путями, входящих в состав образования, обеспечивая тем самым повышенную чувствительность к сенсорным сигналам обычной модальности. Однако Winters e. a. (1970) не исключает первоначальной трансформации сенсорных стимулов на уровне чувствительных рецепторов (в особенности зрительных), лежащей в основе возникновения галлюцинаций. Это мнение подтверждается общеизвестным фактом отсутствия психических нарушений (восприятия, внимания и т. п.) при введении ДЛК экспериментальным животным после перерезки спинного мозга на уровне C_1 .

Известно, что молекула ДЛК является хорошим донором электронов (Smythies, 1972). Это свойство присуще большинству психотомиметических средств, хотя, безусловно, не все вещества — доноры электронов обладают психотомиметическими свойствами (Brawley e. a., 1972). Так, механизм действия L-ДОФА при паркинсонизме рассматривается не с позиции ее превращения в дофамин и другие метаболиты, а с позиции ее донорных свойств, обеспечивающих оптимальное взаимодействие ее с соответствующими рецепторами дофамина в системе полосатое тело — черная субстанция (Proctor, 1970).

Естественно, подобное взаимодействие нейротропных средств с мембранами нейронов, начинающееся с отдачи свободных электронов, не является единственным и

исчерпывающим механизмом их действия. В данном случае он рассматривается лишь как один из возможных механизмов трансформации сенсорного кода на уровне мембраны рецептора.

Пройдя систему контроля, сенсорные импульсы с закодированной в них информацией достигают синаптических окончаний и включают в систему высвобождения медиаторов. При этом наблюдается четкая зависимость между частотой сенсорных импульсов и количеством высвобождаемого медиатора (Robertis *et al.*, 1957). В ЦНС имеются нейроны, работающие в ритме высоких или низких частот. При этом, несмотря на однотипный биохимический механизм обеспечения проведения импульса через синапсы таких нейронов, они по-разному реагируют на одно и то же нейротропное вещество (Krnjević, 1971). Последнее было показано в наших экспериментах (Ю. С. Бородкин, Л. Х. Алликметс, 1963; Ю. С. Бородкин, 1964, 1965, 1967). В частности, при раздражении одной нейронной популяции неспецифических ядер срединной линии зрительного бугра током различных параметров можно зарегистрировать разнообразные поведенческие и сопровождающие их электроэнцефалографические реакции. При стимуляции пороговыми импульсами с частотой 4—8 Гц и длительностью каждого из них от 3 до 5 мс на ЭКоГ регистрировалась реакция вовлечения, а в поведении — состояние угнетения. Электрический ток с частотой 50—70 Гц и длительностью каждого импульса от 1 до 3 мс вызывал в этой нейронной популяции разряды последствия на ЭЭГ, сопровождаемые эпилептиформной двигательной реакцией. Высоко-частотная стимуляция (150—250 Гц, 0,5 мс) способствовала развитию эффекта активации и поведенческой реакции настораживания. При этом реакция вовлечения была наиболее четко выражена только в передних отделах коры головного мозга и не регистрировалась в других образованиях его, а разряд последствия и реакция активации захватывали практически все структуры ЦНС. Следовательно, одна и та же нейронная популяция этой структуры может принимать участие в различных функциях ЦНС. Наличие М- и Н-холинреактивных систем в области неспецифических ядер срединной линии зрительного бугра установлено и не вызывает сомнения. Однако применение центральных холинолитических средств при таких условиях постановки экспери-

мента не дало однотипных результатов. Так, центральные М-холинолитические средства (амизил, метамизил и др.) в обычных дозах не блокировали реакцию вовлечения, вызванную низкокачественной стимуляцией нейронной популяции неспецифических ядер срединной линии зрительного бугра, но подавляли реакцию активации, обусловленную высокочастотным их раздражением, и увеличивали длительность разрядов последействия, вызванных стимуляцией той же точки мозга с частотой 50 Гц. Центральные Н-холинолитические средства (ганглерон, педифен, дифацил ИЭМ-506), подобно центральным М-холинолитическим препаратам, не оказывали влияния на реакцию вовлечения, но в противоположность последним блокировали разряды последействия и не влияли на реакцию активации. В то же время препараты центрального адренолитического действия (аминазин, фепрацет и др.) стимулировали возникновение реакции вовлечения, но оказывали разнообразное влияние на остальные реакции. Приведенные выше примеры показывают, что, несмотря на однородность морфологического строения нейронов данной популяции, однотипность биохимического взаимодействия между рецепторами и соответствующими им нейротропными веществами, конечный результат, оказываемый ими, так же разнообразен, как и эффекты, вызываемые переменными параметрами тока. По-видимому, один и тот же нейрон, но через различные синапсы на входе и выходе, настроенные на прием различной информации, может участвовать в различных функциях ЦНС.

Такая настройка синапсов, особенно на входе, зависит, по-видимому, не только от самих медиаторов, но и от других соединений, выделяющихся одновременно с ними. Некоторые из них, например, хромогранины, являются веществами белковой природы, которые в свою очередь могут быть только частью более сложных соединений. В состав последних, помимо аминов и АТФ, могут входить также адениннуклеотиды (Trifaro e. a., 1967).

Прохождение медиаторов через синаптическую щель регулируется аппаратом, которому мы дали название системы модуляции сенсорного кода в импульсный код. Возможно, основным механизмом этой системы является процесс ионных перемещений. В частности, большое значение в этом отношении придается Ca^{2+} . Последние

вступают в обратимый (легко диссоциирующий) хелатный комплекс с определенным белковым компонентом пресинаптической мембраны, что сопровождается образованием в активной зоне синапса некоторого числа каналов с диаметром до 10 нм, через которые медиаторы проходят до рецептора (Tayad e. a., 1974). В процессе модуляции информации при прохождении импульсов через синапс участвуют и другие механизмы, в частности так называемый контроль пресинаптической корреляции (Rudin e. a., 1975) и, вероятно, дополнительные активные центры на рецепторах (С. В. Аничков, 1975).

После прохождения медиатора, через синаптическую щель он вступает во взаимодействие с рецептором. При этом, как подчеркивалось нами выше (см. главу 2), необходимо определенное химическое строение как медиатора, так и рецептора, необходима взаимная комплементарность. При взаимодействии медиатора с макромолекулами белка рецептора происходят конформационные изменения последних. Возможно, что при сильных или длительных воздействиях эти изменения посредством кооперативного эффекта распространяются дальше по мембране, т. е. развивается цепная реакция. На наш взгляд, именно на основе таких конформационных перемещений происходит фиксация информации.

Таким образом, при однотипных биохимических реакциях в районе синапса, благодаря бесконечному разнообразию конформационных форм медиаторов и других химических элементов синапса, а также белковых макромолекул рецептора, возможны передача, кодирование и хранение информации. Изменения конформации белков являются одним из наиболее важных свойств, благодаря которым реализуются уникальные свойства живых систем. Следовательно, функции конформационного распределения расширяют информационные возможности (информационную емкость) различных компонентов синапса, что и обеспечивает такое разнообразие конечных результатов.

Поскольку время взаимодействия медиатора с рецептором непродолжительно, иначе говоря эффект обратим, то комплекс медиатор — рецептор распадается, макромолекулы, входящие в состав рецептора, принимают исходную конфигурацию. Следовательно, и фиксация информации в таком случае кратковременная. По-видимому, необходимы какие-то дополнительные условия, ко-

которые способствовали бы, во-первых, стабилизации оптимальной конформации белка самого рецептора в течение длительного времени макромолекулы и, во-вторых, жесткой фиксации конформационных изменений аналогичных белков мембранных комплексов нейрона, особенно в процессе кооперативного эффекта. В первом случае это обеспечит наиболее оптимальный вариант для взаимодействия медиатора с рецептором в процессе продолжительного обеспечения синаптической передачи. Во втором — это необходимо как для длительного хранения энграмм, так и для их воспроизведения. Исходя из этого, мы выделяем так называемую систему контроля конформационного положения, которая состоит из ряда компонентов. Основным компонентом этой системы является элемент ферментативного контроля, в частности со стороны аденилатциклазы, который возрастает в процессе обучения (Marx, 1972; Müller-Oerlinghausen, 1973). Затем — сверхмедленный потенциал, являющийся важнейшим элементом электрического поля в районе синапса, которому также отводится определенная роль в механизмах фиксации конформационных состояний макромолекул белка в пре- и постсинаптических мембранах (Ю. С. Бородкин, И. А. Лапина, 1975; Adev, 1970). Наконец, по нашему мнению, такой контроль могут осуществлять и специфические коннекторы, которые при переносах выработанного навыка, согласно предположению, производят перестройку конформационных положений синаптических белков у необученных животных.

Помимо изложенного выше, мы вводим в свою гипотезу новое понятие — неспецифический коннектор. Вероятным механизмом его действия, как мы полагаем, является стабилизация оптимального варианта конформационных изменений макромолекул белка рецептора и жесткая фиксация приобретенных конформационных свойств мембранных комплексов нейрона, особенно во время кооперативных переходов, что важно для быстрого перевода краткосрочной памяти в долгосрочную. Неспецифический коннектор может действовать только во время передачи информации по нейронным сетям. Поэтому такие вещества в принципе должны ускорять процесс обучения и способствовать максимальному запоминанию на длительный срок при разовом или непродолжительном их применении. Большое количество соединений, апробированных в нашей лаборатории, позво-

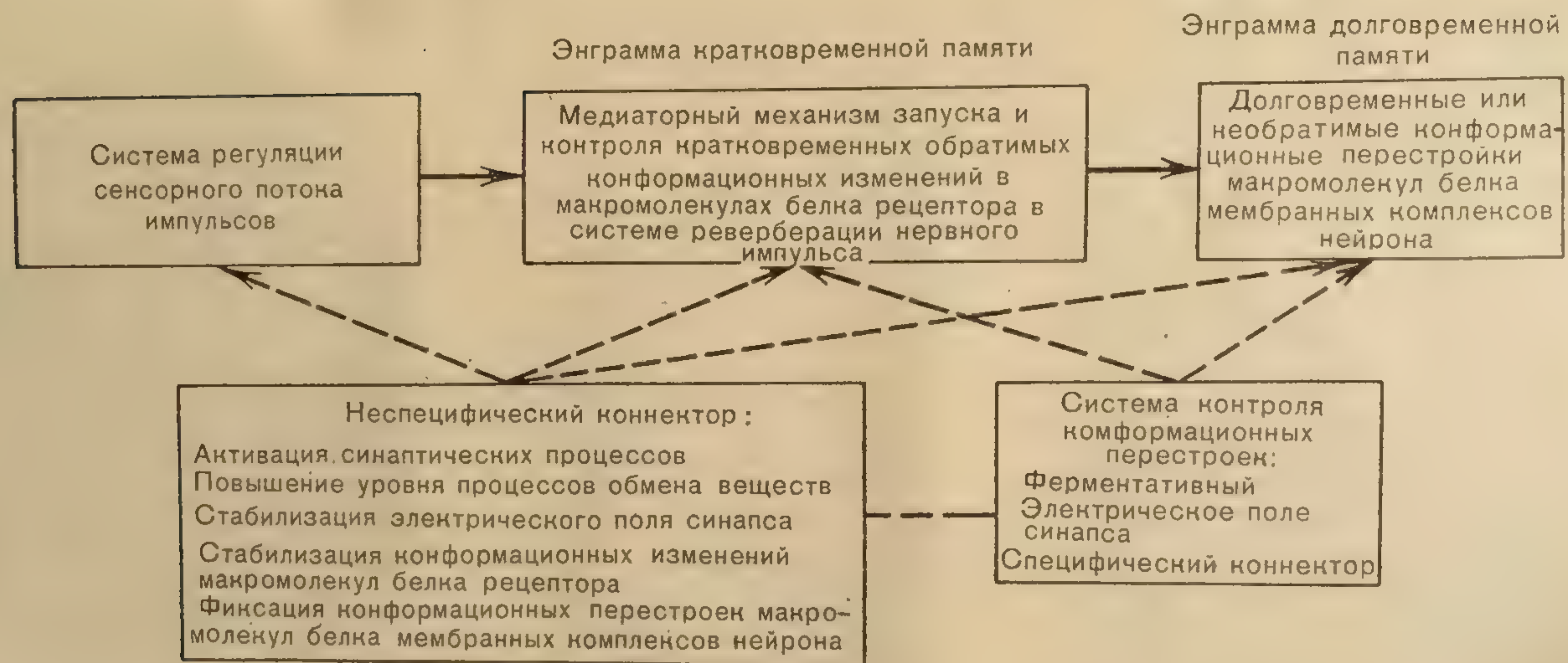
лило нам предположить в качестве неспецифического коннектора препарат этимизол, фармакологическая характеристика которого дана в предыдущих главах. Необходимо еще раз подчеркнуть, что у подвижных, легко возбудимых собак краткосрочная память на фоне действия этимизола улучшалась более выражено, чем у животных спокойных, уравновешенных. Через сутки и в последующие дни после применения этимизола краткосрочная «образная» память сохранялась. Вместе с тем максимальное время отсроченных реакций, обусловленных запоминанием зрительных и слуховых условных сигналов, у этих собак сохранялось на прежнем высоком уровне спустя 2 мес после одноразовой инъекции этимизола, что, безусловно, не могло определяться наличием препарата в организме, т. е. его непосредственным эффектом. Следовательно, можно предположить, что в процессе предъявления сигнала этимизол стабилизировал оптимальную конформацию белка рецептора в районе постсинаптической мембраны и зафиксировал конформационные перемещения в районе мембранных комплексов нейрона, обусловленные данным раздражением. Учитывая быстрое наступление эффекта, можно сделать заключение о том, что это не связано с синтезом специфического коннектора.

Обобщая все изложенное выше, можно сказать, что местом формирования как краткосрочной, так и долгосрочной памяти является синапс. Принципиальная разница заключается в том, что характер явлений в первом случае обратим, во втором — нет. Исходя из этого заключения, можно предположить, что существуют две разновидности энграмм для одного и другого вида памяти. Для кратковременной памяти она характеризуется непрочностью химических связей между конформационно измененными макромолекулами белков только в районе рецептора. Длительность кратковременной памяти находится в прямой зависимости от силы сигнала и исходного эмоционального состояния. Поэтому такая энграмма функционально подвижна, а ее существование ограничено во времени. При формировании энграмм долговременной памяти конформационные изменения захватывают не только макромолекулы белка в области рецептора, но посредством кооперативного эффекта они распространяются и на мембранные комплексы нейрона, создавая единую систему взаимосвязанных макромоле-

кул белка. После формирования таких энграмм эта система распадается, так как макромолекулы белка рецептора принимают исходное положение. В то же время конформационные перемещения белковых молекул мембранных комплексов нейрона фиксируются системой конформационного контроля. Согласно нашим представлениям, система контроля за информационным положением макромолекул белка рецептора и мембранных комплексов нейрона не только фиксирует конформационные сдвиги в начале обучения, но, вероятно, одновременно способствует замене одного вида химических связей между молекулами белка на другие, более прочные. Следовательно, механизм формирования энграмм как для краткосрочной, так и для долгосрочной памяти сосредоточен в одном месте и един на начальном этапе. Сводные данные по этому вопросу представлены в схеме. Таким образом, когда информация в виде сенсорного кода поступает в высшие отделы ЦНС, она подвергается дешифровке аппаратом селекции на уровне нейронов различных каналов связи. Основными элементами такого аппарата являются энграммы долговременной памяти. После отбора информации система селекции распределяет ее по различным каналам связи (нейронным цепям), проходящим через различные структуры головного мозга. На выход каждого нейрона такого канала поступает уже вновь зашифрованная информация, но с применением нового кода, а именно импульсных паттернов, следующих по этому каналу связи в системно организованный «конечный центр», на уровне которого и формируется команда для исполнительного органа. Следовательно, каждый канал связи должен обслуживать определенный вид информации. Однако благодаря различной настройке синаптических полей отдельный нейрон может принимать участие в работе многих каналов связи. Тем более известно, что потоки информации в различных ветвях аксона одного нейрона могут быть неоднородны (Grossmann e. a., 1973). Весь процесс обработки информации направляется, корректируется и находится под постоянным контролем со стороны головного мозга, который посредством системной организации своих структур способствует улучшению или ухудшению формирования энграмм.

Таким образом, согласно нашим представлениям, «молекула памяти» не есть какой-то полипептид или

Схема
*Механизм формирования энграмм кратковременной
и долговременной памяти*



другое соединение, вновь синтезируемое в процессе обучения. Она представляет собой конформационно измененные макромолекулы белка мембранных комплексов нейрона. Следовательно, различные изменения в обмене белка и РНК, наблюдаемые рядом авторов после обучения, по-видимому, нужно рассматривать как неспецифические изменения.

Часть изложенных выше представлений мы постараемся проиллюстрировать клиническими наблюдениями на больных с гиперкинезами различной этиологии. Данный раздел работы выполнен совместно с доктором медицинских наук В. М. Смирновым, сотрудником отдела нейрофизиологии человека ИЭМ АМН СССР, возглавляемого академиком АМН СССР и членом-корреспондентом АН СССР Н. П. Бехтеревой.

Исходя из экспериментальных данных и теоретических предположений о роли неспецифических коннекторов в механизмах долговременной памяти, мы сделали попытку подойти к лечению больных с органическими гиперкинезами (паркинсонизм, болезнь Вильсона—Коновалова и др.) с принципиально иных позиций.

Мы предполагаем, что в этом случае синаптический аппарат нейронной популяции, входящей в состав канала связи, участвующего, например, в регуляции мышечного тонуса в жестко организованной системе центра супраспинальной регуляции, работает по принципу «открытых дверей», что предусматривает переход импульсов в районе данной популяции с других нейронных сетей. Следовательно, по такому каналу связи идет непрерывный поток посторонних импульсов, не имеющих отношения к регуляции мышечного тонуса, но вносящих помехи в осуществление этой функции. Поэтому в целях направленного воздействия на систему контроля за конформационным положением макромолекул белка рецепторов постсинаптических мембран с нарушением селекции информации была применена электростимуляция такой нейронной популяции. Метод электростимуляции является тонким инструментом физиологического исследования мозга человека. Он широко используется с диагностической целью в стереотаксической нейрохирургии, в последние годы начал применяться и с лечебными целями (Н. П. Бехтерева, 1974). Однако лечебный эффект у некоторых больных наблюдается только в момент стимуляции или непосредственно после курса

электростимуляции
можно объяснить
аппарата, особен
током, мы решим
факт неспецифич
рый должен был
онное положение
званное электр
сочетание его с
ким током долж
ных выше измен
долговременной
нарушенной фу
ши дальнейшие
стью подтверди
Так, соглас
Ю. С. Бородки
одной из боль
целью устране
ведена стерео
электродов в
ра зрительного
го мозга. Чер
пуляции в зон
регуляции мы
стимуляции э
но лишь част
без какого-ли
точки был
электростиму
следний в д
сколько мину
чебной элект
начался «ра
менным улу
ко сеансов
полностью
отметить, чт
ваемый мед
до настоящ
ные резуль
ляции глуб
блюдали та
перкинзозом

электростимуляции. Предполагая, что данный эффект можно объяснить нормализацией работы синаптического аппарата, особенно в момент воздействия электрическим током, мы решили закрепить этот терапевтический эффект неспецифическим коннектором (этимизолом), который должен был зафиксировать возникшее конформационное положение макромолекул белка рецепторов, вызванное электрическими импульсами. Последующее сочетание его с курсом лечебной стимуляции электрическим током должно было закончиться переводом описанных выше изменений на уровне рецепторов в энграммы долговременной памяти с возможным восстановлением нарушенной функции. Действительно, как показали наши дальнейшие наблюдения, это предположение полностью подтвердилось.

Так, согласно нашим данным (В. И. Смирнов, Ю. С. Бородкин, 1975; А. Н. Бондарчук и др., 1975), у одной из больных гепатоцеребральной дегенерацией с целью устранения двустороннего гиперкинеза была проведена стереотаксическая операция с имплантацией электродов в правое полушарие головного мозга — ядра зрительного бугра и отдел ствола на уровне среднего мозга. Через активные точки (нейроно-глиальные популяции в зоне электродов) в системе супраспинальной регуляции мышечного тонуса проведен курс лечебной стимуляции электрическим током. Однако было получено лишь частичное подавление гиперкинеза в левой руке без какого-либо эффекта в правой. Тогда через те же точки был проведен дополнительный курс лечебной электростимуляции, но на фоне действия этимизола. Последний в дозе 20 мг вводили внутримышечно за несколько минут до начала сеанса. Уже после первой лечебной электростимуляции на фоне действия этимизола начался «распад» гиперкинеза в левой руке с одновременным улучшением эффекта в правой. Через несколько сеансов такой лечебной электростимуляции больная полностью освободилась от гиперкинеза. Необходимо отметить, что достигнутый лечебный эффект, поддерживаемый медикаментозными средствами, сохраняется и до настоящего времени на протяжении 5 лет. Аналогичные результаты при сочетании лечебной электростимуляции глубоких структур мозга с этимизолом мы наблюдали также у ряда больных с паркинсоническим гиперкинезом.

Таким образом, этимизол как бы способствует закреплению в долгосрочной памяти положительных эффектов лечебной электростимуляции, формируя одновременно нормальные межнейронные и межструктурные отношения, складывающиеся в ЦНС при «распаде» гиперкинеза. Исходя из этого факта и учитывая необходимость решения ряда диагностических и лечебных задач в процессе лечения больных методом вживленных электродов, мы сделали попытку сформировать на базе долговременной памяти совершенно новые функциональные связи между различными подкорковыми структурами головного мозга. В дальнейшем такие связи были названы нами артифициальными стабильными функциональными связями. Здесь мы имели в виду связь с помощью стимуляции производимых током различной частоты, матриц долгосрочной памяти, являющихся базой селективных каналов связи, т. е. таких каналов, которые проводят только определенный тип сигнала (в нашем случае импульсы определенной частоты). В этом отношении весьма удобным показателем формирования артифициальных стабильных функциональных связей у больных с гиперкинезами является миотонограмма, получаемая с помощью динамической миотонометрии (В. И. Смирнов, 1966). Посредством этого метода регистрируется состояние пластического мышечного тонуса, определяемого по сопротивлению мышцы механическому давлению. В нашем случае миотонограмма двуглавых мышц правой и левой руки описывалась путем вычисления показателей «разброса» (W), моды, асимметрии длительности фаз и асимметрии тонуса. Наиболее информативным из этих показателей является «разброс», отражающий не только степень дестабилизации супраспинальных механизмов регуляции мышечного тонуса под влиянием определенных механизмов воздействий (в том числе и электростимуляции), но и особенно степень участия стимулируемой структуры головного мозга в названных механизмах. Обычно фоновая миотонограмма «покоя» — это кривая с колебаниями весьма малой амплитуды ($W=2$ или 3), отражающая стабильность в состоянии супраспинальных механизмов регуляции мышечного тонуса. Напротив, миотонограммы с колебаниями большой амплитуды ($W>5-10$) являются результатом дестабилизации супраспинальных механизмов регуляции мышечного тонуса. Такие «дестабилизационные» реак-

ции мышечного тонуса могут быть получены при стимуляции электрическим током глубоких структур головного мозга, входящих в систему супраспинальных механизмов регуляции мышечного тонуса. Аналогичный эффект регистрировался и на фоне действия некоторых фармакологических средств, в том числе и этимизола. Раздражение нейронно-глиальных популяций структур, не входящих в эту систему, не сопровождается реакцией дестабилизации мышечного тонуса. Таким образом, показатели динамической миотонометрии, неподконтрольные субъекту и воспроизводимые в аналогичных условиях исследования, весьма информативны и удобны для использования их в качестве приема изучения некоторых мозговых механизмов, в том числе и механизмов долгосрочной памяти. Поэтому искусственные стабильные функциональные связи будут рассматриваться нами как одна из моделей такой памяти. Основной целью формирования этих связей являлось подключение к системе супраспинальной регуляции мышечного тонуса нейронно-глиальных популяций структур головного мозга, лежащих вне предела этой системы, ибо их предварительная стимуляция электрическим током не сопровождается реакцией дестабилизации.

В процессе исследования были разработаны два способа формирования искусственных стабильных функциональных связей. Первый — электрическим током на фоне действия неспецифического коннектора этимизола. При этом производили раздражение электрическим током с теми же параметрами, что и стимуляцию нейронно-глиальной популяции, вызывающую реакцию дестабилизации, т. е. точки мозга в системе супраспинальной регуляции мышечного тока. В зависимости от конкретной задачи исследования в одних случаях проводили только одну стимуляцию электрическим током исследуемого участка, в других — несколько стимуляций подряд. Оказалось, что при соблюдении этих условий так называемая неактивная точка мозга, т. е. нейронно-глиальная популяция вне системы супраспинальной регуляции мышечного тонуса, становилась активной, так как ее контрольная мышечная стимуляция сопровождалась также реакцией дестабилизации. Последующая контрольная стимуляция электрическим током с теми же параметрами, что и при формировании искусственной стабильной функциональной связи «обучаемого» участ-

ка, осуществлялась либо через 40—60 мин, либо в более отдаленные сроки — сутки, несколько дней, месяц и т. д. К положительным результатам, свидетельствующим о формировании матрицы искусственной функциональной связи и ее прочной фиксации в долговременной памяти, относили только те наблюдения, в которых реакция дестабилизации мышечного тонуса воспроизводилась при повторных стимуляциях электрическим током той же частоты, что и при «обучении», тогда как стимуляция импульсами любой другой частоты не вызывала этой реакции. Например, если для «обучения» какой-либо нейронно-глиальной популяции применяли стимуляцию током частотой 50 имп/с, то искусственная стабильная функциональная связь будет считаться сформированной, когда реакция дестабилизации мышечного тонуса постоянно воспроизводилась при стимуляции током с частотой 50 имп/с, но отсутствовала при стимуляции током с частотой 8, 25, 35, 60, 80 имп/с. Термин «обучение» применялся в данном случае весьма условно, поскольку речь идет об образовании селективного канала связи между так называемыми индифферентным в отношении данной функции участком мозга и центром системы супраспинальной регуляции мышечного тонуса.

При втором способе формирования матриц искусственных стабильных функциональных связей использовали прием синхронной стимуляции, т. е. одновременную стимуляцию двух или более участков в различных структурах головного мозга. Необходимо отметить, что параметры тока для всех нейронно-глиальных популяций должны быть совершенно одинаковыми. При этом в качестве «обучающей» (материнской) точки выбирают любую активную нейронно-глиальную популяцию в пределах системы супраспинальной регуляции мышечного тонуса, а в качестве «обучаемой» (дочерней) точки — любую из «индифферентных» нейронно-глиальных популяций вне этой системы. Критерии получения искусственных стабильных функциональных связей и их стойкости в этом случае были те же, что и при «обучении» первым способом.

Наблюдения, полученные при диагностических стимуляциях глубоких структур мозга в процессе лечения троих больных паркинсонизмом методом вживленных электродов, показали, что независимо от того, каким из

... способ...
первая «дочерняя»
уже в качестве «материнской»
искусственных связей
Следовательно, воз-
ные разветвленные
ными структурами
«дочернюю» точку
для стимуляции эл-
получая таким обр-
систему супраспин-

Оказалось, что
циями двух разл-
синхронной мульт-
чить несколько се-
ных сигналов. На-
пульсов с частото-
частотой 8 Гц. С-
ределенной частот-
искусственных стаб-
чает только тот
строен на эту ч-
поля данной ней-
ствовать в работе
иную частоту си-
искусственных стаб-
представлять со-
да селективных
памяти которых
стотный код. С-
такого коллект-
долговременной

Установив,
ния энграмм д-
стабильных фу-
стота сигнала,
ны, мы решил-
т. е. не через
была сформир-
брально, в ча-
ствительно, с-
шками анало-
искусственных
выходом в ц

этих способов была сформирована (запрограммирована) первая «дочерняя» точка, ее можно было использовать уже в качестве «материнской» для формирования новых искусственных стабильных функциональных связей. Следовательно, возможно сформировать многочисленные разветвленные каналы таких связей между различными структурами головного мозга. Причем каждую «дочернюю» точку можно впоследствии использовать для стимуляции электрическим током в лечебных целях, получая таким образом новый дополнительный выход в систему супраспинальной регуляции мышечного тонуса.

Оказалось, что между нейронно-глиальными популяциями двух различных подкорковых ядер посредством синхронной мультиэлектростимуляции возможно получить несколько селективных каналов связи для различных сигналов. Например, первый канал только для импульсов с частотой 50 Гц, а второй — для импульсов с частотой 8 Гц. Следовательно, стимуляция током с определенной частотой какого-либо пункта системы искусственных стабильных функциональных связей включает только тот селективный канал связи, который настроен на эту частоту. Другая часть синаптического поля данной нейронно-глиальной популяции может участвовать в работе другого канала связи, настроенного на иную частоту сигнала. Таким образом, система искусственных стабильных функциональных связей может представлять собой как бы коллектор, состоящий из ряда селективных каналов связи, в матрицах долговременной памяти которых жестко зафиксирован определенный частотный код. Следовательно, для каждого канала связи такого коллектора формируется собственная энграмма долговременной памяти.

Установив, что для включения механизма считывания энграмм долговременной памяти (искусственных стабильных функциональных связей) необходима та частота сигнала, на которую они были запрограммированы, мы решили стимулировать их не интрацеребрально, т. е. не через вживленный электрод, в районе которого была сформирована данная энграмма, а экстрацеребрально, в частности через зрительный анализатор. Действительно, стимуляция зрительного анализатора вспышками аналогичной частоты включала данный канал искусственных стабильных функциональных связей с выходом в центр супраспинальной регуляции мышечно-

го тонуса, т. е. регистрировалась четкая реакция дестабилизации. Контрольная фотостимуляция зрительного анализатора вспышками света другой частоты оказывалась неэффективной. Таким образом, экстрацеребральный способ включения искусственных стабильных функциональных связей с прямым выходом в систему супраспинальной регуляции мышечного тонуса может иметь большое значение для терапии различных видов гиперкинезов.

Однако техническая сложность имплантации электродов и длительность курса лечения пока препятствуют широкому внедрению этого метода лечения гиперкинезов в практику.

Если посредством неспецифического коннектора (этимизола) или метода синхронной мультиэлектростимуляции мы можем сформировать энграмму долговременной памяти того или иного канала искусственных стабильных функциональных связей, то с точки зрения проблемы управления механизмом обучения и памяти необходимо было найти способ «стирания» таких энграмм. В этом отношении очень интересные свойства были обнаружены нами у хвостатых ядер. Здесь следует отметить, что, помимо реакции дестабилизации, существуют противоположные им по функциональному знаку так называемые реакции стабилизации мышечного тонуса. Они наблюдались при синхронной стимуляции током некоторых отделов хвостатого ядра с какой-либо «дочерней» точкой того или иного канала искусственных стабильных функциональных связей. Последняя в таком случае выпадала из системы этого канала связи, так как последующее раздражение ее электрическим током с аналогичными параметрами уже не оказывало стимулирующего влияния на систему супраспинальной регуляции мышечного тонуса. Причем этот эффект происходил моментально и сохранялся длительное время. Следовательно, изучаемые нами участки головки и тела хвостатого ядра можно отнести к элементам системы торможения памяти, когда энграммы долгосрочной памяти стимулируемого участка искусственных стабильных функциональных связей переходят в неактивное состояние, что является элементарной моделью амнезии. В то же время стимуляция электрическим током других «дочерних» точек по-прежнему вызывала реакцию дестабилизации мышечного тонуса, что указывает на сохранение этих то-

чек в данной системе искусственных стабильных функциональных связей. Выключенный участок можно вернуть в эту систему путем повторной синхронной стимуляции его током с любой активной точкой данного канала связи. Возможно, что в этом случае происходит не «обучение» заново, а перевод матрицы долгосрочной памяти в активное состояние.

Таким образом, данный эффект хвостатого ядра может быть использован для контроля за процессом формирования системы каналов искусственных стабильных функциональных связей, поскольку путем синхронной стимуляции током какого-либо участка такого канала связи с хвостатым ядром каждый из этих каналов может быть выключен, а при необходимости может быть включена и вся система.

Подводя итог всему изложенному выше, следует отметить, что анализ мозговых механизмов формирования и выключения искусственных стабильных функциональных связей имеет существенное значение для расширения возможностей метода лечебных стимуляций электрическим током и теоретического обоснования. Уже сейчас полученные данные и приемы исследования этих связей используются для решения задач стереотаксической семиологии, а также для получения лечебных эффектов. Мы ожидаем, что дальнейшие исследования искусственных стабильных функциональных связей приведут к возможности функционального протезирования сенсорных и моторных аппаратов, а может быть, и мозговых процессов, обеспечивающих сложные формы психической деятельности.

Таким образом, результаты, изложенные в данной главе, позволяют прийти к заключению о том, что искать специфическую белковую «молекулу памяти» на каждый вид информации, по-видимому, не стоит. Наш взгляд, специфичность «молекулы памяти» заключена в фиксации конформационных перестроек мембранных комплексов нейрона на протяжении всего канала связи (нейронной сети) от входа и до выхода его.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из результатов данного раздела, фармакологические вещества, оказывающие различный эффект на обучение и краткосрочную память, вызывают динамическую перестройку системной организации головного мозга, когда каждая его структура принимает участие в формировании энграмм через посредство интрацентральных отношений. Такая перестройка является основой формирования специфических нейронных ансамблей, обеспечивающих хранение и воспроизведение определенной информации. Следовательно, в каждом нейроне такой цепи может находиться только часть «общей энграммы» какого-либо закодированного следа. Ключевыми пунктами нейронной сети являются синапсы.

В настоящее время можно считать общепризнанным, что синапс является первым звеном, где начинается формирование энграммы как краткосрочной, так и долговременной памяти с последующим переходом структурных, возможно конформационных, перестроек белковых макромолекул постсинаптических мембран на сому нейрона. Такие перестройки сопровождаются изменениями процессов обмена в органных структурах нейрона с включением генетического аппарата клетки, которые обуславливают формирование синаптических связей и нейронных ансамблей с длительным хранением в них закодированного следа.

Подобное понимание единого механизма формирования энграммы памяти не оставляет сомнений в той огромной роли, которая должна принадлежать медиаторным системам головного мозга как в процессах реализации энграмм, так и в эффектах фармакологических средств синаптотропного действия. В целом следует отметить, что фармакологические эффекты самих медиаторов, а тем более веществ, влияющих на синаптическую межнейронную передачу нервного импульса, без-

...отом, но от
...сти синапса.
...себе чужд
казано нами
эффекты, мех
изменение ак
сах синтеза и
шинство препа
ет широким сп
посредственно
редачи нервны
мости, активат
сти участвующ
точную мембр
лот и белков)
Помимо из
фармакологич
учитывать не
цессы (способ
но и их влиян
двигательной
стояние), что
поминания и
ганизм живот
агента перево
новый навык
го же самого
ботанных до
названный ди
при применен
1975), барби
ческих средст
ких соединен

условно, не ограничиваются их действием только в области синапса. Действие на синаптическом уровне само по себе является чрезвычайно сложным и, как было показано нами выше, включает пре- и постсинаптические эффекты, механизм обратного транспорта медиаторов, изменение активности ферментов, участвующих в процессах синтеза и инактивации медиаторов. Поэтому большинство препаратов медиаторного типа действия обладает широким спектром фармакологической активности, непосредственно или косвенно связанной с изменением передачи нервных импульсов (изменение ионной проницаемости, активация внутриклеточных ферментов, в частности участвующих в активном транспорте ионов через клеточную мембрану, влияние на обмен нуклеиновых кислот и белков).

Помимо изложенного выше, при изучении влияния фармакологических препаратов на память необходимо учитывать не только их действие на ассоциативные процессы (способность к обучению, внимание, мышление), но и их влияние на неассоциативные факторы (уровень двигательной активности, мотивация, эмоциональное состояние), что имеет большое значение в процессах запоминания и фиксации следа. Кроме того, введение в организм животного или человека фармакологического агента переводит его в иное функциональное состояние: новый навык будет проявляться только после введения того же самого вещества при исчезновении навыков, выработанных до введения этого препарата. Данный феномен, названный диссоциированным обучением, наблюдается при применении ряда психостимуляторов (Schechter et al., 1975), барбитуратов (Overton et al., 1974), нейролептических средств, транквилизаторов и холиномиметических соединений (А. А. Азарашвили, 1973).

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Абзианидзе Е. В. О топографической локализации функций в гипоталамусе.— «Физиол. журн. СССР», 1969, с. 55, № 6, с. 664—668.
- Алексидзе Н. Г., Балавадзе М. В. Об изменении антихолинэстеразной активности специфических областей коры мозга крыс при обучении.— «Докл. АН СССР», 1971, т. 198, № 6, с. 1455—1466.
- Аничков С. В. Избирательное действие медиаторных средств. Л., «Медицина», 1974, 295 с.
- Аничков С. В., Бородкин Ю. С., Зайцев Ю. В. Direct action of amphetamine and its furane derivatives on the excitability of neurone populations in various cerebral structures.— «Neuropharmacol.», 1973, v. 12, p. 803—812.
- Аничков С. В., Бородкин Ю. С., Крауз В. А. Нейрофармакологические аспекты обучения и памяти.— В кн.: Проблемы физиологии и патологии высшей нервной деятельности. Л., «Медицина», 1974, с. 129—156.
- Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. М., «Медицина», 1975, 446 с.
- Асратян Э. А. Очерки по физиологии условных рефлексов. М., «Наука», 1970, 145 с.
- Ашмарин И. П. Загадки и откровения биохимии памяти. Л., «Наука», 1975, 158 с.
- Баклаваджян О. Г. К физиологии мамиллярных ядер лимбико-гипоталамической системы.— В кн.: Физиология и патофизиология лимбико-ретикулярной системы. М., «Наука», 1971, с. 10—12.
- Беленков Н. Ю. Роль подкорковых образований в условнорефлекторной деятельности.— В кн.: Физиология высшей нервной деятельности. М., «Наука», 1970, ч. I, с. 268—293.
- Бериташвили И. С. Характеристика и происхождение психонервной памяти у позвоночных животных.— В кн.: Гагские беседы. Тбилиси, «Мецниереба», 1972, т. 6, с. 9—36.
- Бериташвили И. С., Бакурадзе А. Н., Кац А. И. Образная память у низших обезьян с удаленной гранулярной корой лобной области после применения некоторых фармакологических препаратов.— Сообщение АН Грузинской ССР, 1969, т. 56, № 3, с. 681—684.
- Беритов И. С. Структура и функции коры большого мозга.— М., «Наука», 1969, 405 с.
- Бехтерева Н. П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. Л., «Медицина», 1971, 118 с.
- Бехтерева Н. П. Принципы функциональной организации мозга человека.— «Вестн. АМН СССР», 1972, № 9, с. 43—49.
- Бехтерева Н. П., Генкин А. А., Смирнов В. М. Глубокие структуры мозга человека и психические функции.— В кн.: Структура и функция архипалеокортекса. Гагские беседы. М., «Наука», 1968, т. 5, с. 339—358.

Богословская С. И. Об особенностях действия этимизола на метаболические процессы в тканях.— «Фармакол. и токсикол.», 1974, т. 37, № 6, с. 708—709.

Бородкин Ю. С. Антифеины. М., «Медицина», 1966, 203 с.

Бородкин Ю. С. Нейрохимические основы кодирования и передачи информации на уровне синапса.— В кн.: Память в механизмах нормальных и патологических реакций. Л., «Медицина», 1976, с. 96—122.

Бородкин Ю. С. Нейрофармакологический анализ функциональной организации головного мозга в процессах памяти.— В кн.: Механизмы модуляции памяти. Л., «Наука», 1976, с. 106—114.

Бородкин Ю. С. Роль интрацентральных отношений и других факторов в механизмах действия центральных нейротропных средств.— В кн.: Достижения современной фармакологии. Л., «Медицина», 1976, с. 239—244.

Бородкин Ю. С., Крауз В. А. Роль интрацентральных и межнейронных отношений в механизме управления краткосрочной памятью.— «Фармакол. и токсикол.», 1972, т. 35, № 5, с. 533—537.

Бородкин Ю. С., Крауз В. А. Фармакологический анализ участия гиппокампа-ретикулярного комплекса в процессах памяти.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1973, т. 23, № 1, с. 166—173.

Бородкин Ю. С., Смирнов В. М. Органическая полупроводниковая система синапса, как один из предполагаемых механизмов передачи информации в центральной нервной системе.— В кн.: Нейрофизиологические основы психической деятельности человека. Л., «Наука», 1974, с. 227—234.

Бородкин Ю. С., Лапина И. А. Влияние этимизола на возбудимость и сверхмедленную активность структур мозга кролика.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1975, т. 25, № 1, с. 37—49.

Бундзен П. В., Каплуновский А. С. Принципы самоорганизации структурно-функциональных систем мозга и механизмы памяти.— В кн.: Проблемы физиологии и патологии высшей нервной деятельности. Л., «Медицина», 1974, с. 80—108.

Вавилова Н. М. Влияние удаления дорсального отдела гиппокампа на выработку и сохранение следовых условных рефлексов у собак.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1971, т. 21, № 1, с. 90—97.

Вальдман А. В. Принципиальные проблемы изучения эмоционального поведения в эксперименте на животных.— В кн.: Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций. Л., «Наука», 1971, с. 9—23.

Василевский Н. Н. Нейрональные механизмы коры больших полушарий.— Л., «Медицина», 1968, 215 с.

Вейн А. М., Каменецкая Б. И. Память человека. М., «Наука», 1973, 208 с.

Вейн А. М., Соловьева А. Д. Лимбико-ретикулярный комплекс и вегетативная регуляция. М., «Наука», 1973, 201 с.

Виницкий М. М., Ильченков Р. Ю. Выработка оборонительных условных рефлексов у амигдалэктомированных крыс.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1973, т. 23, № 4, с. 766—770.

Виноградова О. С. Гиппокамп и ориентировочный рефлекс.— В кн.: Нейронные механизмы ориентировочных рефлексов. М., Изд-во МГУ, 1970, с. 183—194.

Виноградова О. С. Некоторые проблемы памяти и роль лимбической системы в регистрации информации.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1973, т. 23, № 2, с. 305—314.

- Виноградова О. С., Стафехина В. С. Особенности динамики реакций нейронов лимбической коры кролика.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1974, т. 24, № 2, с. 337—346.
- Вислобоков А. И., Мнухина Р. С. Электрофизиологические параметры нейронов моллюска при действии этимизола.— «Физиол. журн. СССР», 1975, т. 61, № 6, с. 917—924.
- Волькенштейн М. В. Физика ферментов. М., «Наука», 1967, 179 с.
- Воронин Л. Г. Сравнительно-физиологические данные о роли гиппокамп в условнорефлекторной деятельности.— В кн.: Структура и функция архипалеокортекса. Гагские беседы. М., «Наука», 1968, т. 5, с. 181—186.
- Гамбарян Л. С., Коваль И. Н. Гиппокамп. Физиология и морфология. Ереван, Изд-во АН Армянской ССР, 1973, 215 с.
- Глебов Р. Н. Биохимия синапсов.— «Успехи совр. биол.», 1970, т. 70, вып. 1 (4), с. 26—40.
- Голиков С. Н., Кузнецов С. Г., Зацепин Э. П. Стереоспецифичность действия лекарственных веществ. Л., «Медицина», 1973, 184 с.
- Громова Е. А. О роли эмоционального компонента в механизмах памяти.— В кн.: Физиологические механизмы памяти. Пушино-на-Оке, 1973, с. 35—48.
- Громова Е. А., Мачула А. И. Влияние серотонина на следовые процессы в сомато-сенсорной области коры.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1972, т. 22, № 5, с. 1013—1018.
- Дашинский А. К. Межнейрогормональные отношения в мозге и влияние модификаторов дофаминергической системы.— В кн.: Механизмы мозга в норме и патологии. Минск, 1972, с. 77—80.
- Денисенко П. П. Центральные холинолитики. Л., «Медицина», 1965, 286 с.
- Джеймс У. Психология. Спб., 1911, 245 с.
- Цзидзишвили Н. Н., Унгуадзе А. А. Влияние раздражения гиппокампа на отсроченные условные реакции кошки.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1974, т. 24, № 2, с. 260—264.
- Доброхотова Т. А. К патологии эмоциональной сферы при опухолевом поражении лобных долей мозга.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1968, т. 68, № 3, с. 418—422.
- Елаев Н. Р. Зависимость синтеза РНК и белка в мозге от состояния холино- и адренорецепторов.— Докл. АН СССР, 1974, т. 216, № 2, с. 452—454.
- Жукова Г. П. О некоторых стволовых компонентах морфологической основы эмоционального поведения.— В кн.: Структура и функции архипалеокортекса. Гагские беседы. М., «Наука», 1968, т. 5, с. 87—99.
- Закусов В. В. Фармакология центральных синапсов. М., «Медицина», 1973, 319 с.
- Зверева Н. В. Следовой условный рефлекс с выбором при активации миндалевидного комплекса.— В кн.: Материалы 23-го совещания по проблемам высшей нервной деятельности. Горький, 1972, т. 1, с. 191.
- Ильюченко Р. Ю. Фармакология поведения и памяти. Новосибирск, «Наука», 1972, 147 с.
- Ильюченко Р. Ю., Чаплыгин С. Р. Участие холинергических структур мозга в механизмах эмоциональной памяти.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1970, т. 22, № 1, с. 176—184.
- Каменецкая Б. И. К характеристике мнестических расстройств при поражении лимбико-ретикулярных структур мозга.— В кн.: Фи-

- зиология и патофизиология лимбико-ретикулярной системы. М., «Наука», 1971, с. 138—142.
- Коган А. Б. Физико-химические основы условнорефлекторной деятельности.— В кн.: Физиология высшей нервной деятельности. М., «Наука», 1970, т. 1, с. 430—472.
- Коган А. Б., Чораян О. Г. Об информационных оценках динамики импульсной активности нервных клеток.— «Журн. эволюц. биохимии и физиол.», 1972, т. 8, № 3, с. 315—323.
- Кометиани П. А. Биохимические аспекты памяти животных. Тбилиси, «Мецниереба», 1972, 218 с.
- Конев С. В., Аксенцев С. Л., Черницкий Е. А. Кооперативные переходы белков в клетке. Минск, 1970, 215 с.
- Королева А. Е., Фоя Н. М. О нарушениях краткосрочной памяти у собак с поврежденными лобными долями мозга.— «Физиол. журн. УССР», 1973, т. 19, № 3, с. 303—309.
- Косицин Н. С. Микроструктура дендритов и аксодендритических связей в центральной нервной системе. М., «Наука», 1976, 198 с.
- Костюк П. Г. Нейрон.— В кн.: Физиология человека и животных (Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР). М., Изд-во ВИНТИ, 1972, т. 10, с. 5—39.
- Крауз В. А. Взаимоотношение между вентральным и дорсальным гиппокампом при улучшении и ухудшении краткосрочной памяти.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1974а, т. 24, № 1, с. 33—41.
- Крауз В. А. Влияние стимуляции мезэнцефалической ретикулярной формации на отсроченные реакции.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1974б, т. 24, № 4, с. 750—757.
- Крауз В. А. Влияние холинергических веществ на краткосрочную память и уровень возбудимости структур гиппокампового круга.— «Фармакол. и токсикол.», 1974в, т. 37, № 6, с. 662—665.
- Крауз В. А. Нейрофизиологические механизмы действия стимуляторов на память.— «Фармакол. и токсикол.», 1975, т. 38, № 2, с. 138—141.
- Крауз В. А. Фармакологический анализ механизмов памяти.— В кн.: Память в механизмах нормальных и патологических реакций. Л., «Медицина», 1976, с. 122—143.
- Крауз В. А., Лапина И. А. Влияние прямого электрического и химического раздражения на возбудимость ядер гипоталамуса и реакцию самостимуляции у собак.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1972, т. 22, № 6, с. 1226—1233.
- Крауз В. А., Сорокоумов В. А., Скоромец А. А. Влияние этимизола на краткосрочную память и умственную работоспособность.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1972, т. 22, № 5, с. 907—911.
- Кругликов Р. И. Нейрохимические механизмы процессов формирования и фиксации временных связей.— В кн.: Итоги науки и техники. Физиология человека и животных. Т. 16. Проблемы условных рефлексов и высшей нервной деятельности. М., Изд-во ВИНТИ, 1975, с. 59—118.
- Крылов С. С. Механизм действия амизила и дифацина на мозг.— «Фармакол. и токсикол.», 1972, т. 32, № 5, с. 529—533.
- Лапина И. А. Условные рефлексы на раздражение ядра гипоталамуса у собак с образованной ранее реакцией самостимуляции.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1973, т. 23, № 5, с. 947—952.
- Латаш Л. П. Гиппокамп.— В кн.: Клиническая нейрофизиология. Л., «Наука», 1972, с. 116—146.

- М. Н. Пространственная организация процессов головного мозга. М., «Наука», 1972, 263 с.
- Ливанов М. Н. К вопросу о памяти.— «Успехи физиол. наук», 1973, т. 4, № 1, с. 19—30.
- Ливанов М. Н. Нейронные механизмы памяти.— «Успехи физиол. наук», 1975а, т. 6, № 3, с. 66—89.
- Лосев Н. А., Томилина И. В., Бородкин Ю. С. Электроэнцефалографический анализ отношения между задним гипоталамусом и некоторыми структурами переднего и промежуточного мозга.— «Физиол. журн. СССР», 1972, т. 58, № 2, с. 187—192.
- Лурия А. Р. Нейропсихология памяти. М., «Педагогика», 1974, 204 с.
- Манина А. А. Ультраструктурные изменения мембран синапсов.— В кн.: Структура и функция биологических мембран. М., «Наука», 1975, с. 268—276.
- Машковский М. Д. Простагландины (обзор литературы).— «Фармакол. и токсикол.», 1974, т. 37, № 1, с. 109—116.
- Меринг Т. А., Мухин Е. И. Влияние удаления височной области коры на отсчет интервалов времени.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1974, т. 24, № 1, с. 3—9.
- Мигас Э. А., Бульон В. В. Влияние этимизола на активность аденилциклазы и 3,5-АМФ-фосфодиэстеразы.— «Фармакол. и токсикол.», 1974, т. 37, № 6, с. 710—711.
- Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В. Ацетилхолин. Л., «Наука», 1970, 279 с.
- Мосидзе В. М., Гугушвили М. Л. Влияние экстирпации теменных ассоциативных областей коры больших полушарий на краткосрочную память собак.— Сообщ. АН Грузинской ССР, 1970, т. 59, № 2, с. 433—436.
- Нейфах С. А. Механизмы интеграции клеточного обмена. Л., «Наука», 1967, 124 с.
- Образцова Г. А., Пигарева З. Д., Федоров В. К. Влияние тренировки нервных процессов на вес мозга и активность холинэстеразы.— Докл. АН СССР, 1969, т. 186, № 6, с. 1449—1451.
- О комплексном медикаментозном и хирургическом лечении гепатолентикулярной дегенерации.— «Вопр. нейрохир.», 1975, № 1, с. 40—44. Авт.: А. Н. Бондарчук, Ю. С. Бородкин, В. Г. Вахарловский, С. А. Нейфах, В. М. Смирнов.
- Ониани Т. Н. Динамика электрической активности новой коры и гиппокампа при удовлетворении потребности.— Сообщ. АН Грузинской ССР, 1972, т. 68, № 3, с. 681—684.
- Ониани Т. Н., Коридзе М. Г., Абзианидзе Е. В. Значение реверберации возбуждения в нервных сетях лимбической системы в регуляции обучения и краткосрочной памяти животных.— В кн.: Современные проблемы деятельности и строения центральной нервной системы. Тбилиси, «Мецниереба», 1972 № 3 (16), с. 37—55.
- Пигарева М. Л. Роль миндалевидного комплекса в условнорефлекторном переключении у крыс.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1974, т. 24, № 1, с. 25—32.
- Плакхина Л. А., Нестерова И. В. Сравнительное изучение роли различных областей гипоталамуса в формировании электроэнцефалографических и двигательных условных реакций у кроликов.— В кн.: Физиологические механизмы памяти. Пушино-на-Оке, 1973, с. 107—116.

- Попова Е. И. Инструментальный двигательный рефлекс, выработанный в условиях насыщения.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1967, т. 17, № 6, с. 992—997.
- Попова Л. Т. Память и ее нарушения при очаговых поражениях мозга. М., «Медицина», 1972, 173 с.
- Прозоровский В. Б., Саватеев Н. В. Неантихолинэстеразные механизмы действия антихолинэстеразных средств. Л., «Медицина», 1976, 160 с.
- Симонов П. В. О роли гиппокампа в интегративной деятельности мозга.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1972, т. 22, № 6, с. 1119—1124.
- Скулачев В. П. Трансформация энергии в биомембранах. М., «Наука», 1972, 203 с.
- Следовые процессы и краткосрочная память при поляризации коры большого мозга.— В кн.: Гагрские беседы. Тбилиси, «Мецниереба», 1972, т. 6, с. 209—233. Авт.: В. С. Русинов, Р. А. Павлыгина, О. М. Гриндель, Н. Н. Брагина.
- Смирнов В. М. Таламус.— В кн.: Клиническая нейрофизиология. Л., «Наука», 1972, с. 49—86.
- Смирнов В. М., Бородкин Ю. С. Артифициальные стабильные функциональные связи как способ формирования матриц долгосрочной памяти у человека (к теории долгосрочной памяти).— «Журн. физиол. человека», 1975, т. 1, № 3, с. 525—533.
- Соколов Е. Н. Нейрональные механизмы ориентировочного рефлекса.— В кн.: Физиология высшей нервной деятельности. М., «Наука», 1970, ч. I, с. 238—267.
- Селиванова А. Т., Голиков С. Н. Холинергические механизмы высшей нервной деятельности. Л., «Медицина», 1975, 181 с.
- Солдатова К. А., Тушмолова Н. А. Влияние электрокоагуляции гиппокампа и мамиллярных тел на пищедобывательные условные рефлексы кроликов.— В кн.: Физиология и патофизиология лимбико-ретикулярной системы. М., «Наука», 1971, с. 130—135.
- Трауготт Н. Н. О механизмах нарушения памяти. Л., «Наука», 1973, 243 с.
- Трауготт Н. Н., Кауфман Д. А. К вопросу о механизмах краткосрочной памяти.— «Журн. высш. нервн. деят.», 1971, т. 21, № 2, с. 552—559.
- Трауготт Н. Н., Багров Я. Ю., Балонов Л. Я. Очерки психофармакологии человека. Л., «Наука», 1968, 275 с.
- Урманчеева Т. Г., Сысоева А. Ф. О значении гиппокампа в условно-рефлекторной памяти.— В кн.: Гагрские беседы. Тбилиси, «Мецниереба», 1972, т. 6, с. 116—136.
- Фарберова Е. М. Роль дорсального и вентрального гиппокампа в системной деятельности мозга.— В кн.: Научные доклады высшей школы. Серия биол. науки, 1973, № 2, с. 20—25.
- Фирсов Л. А. Память у антропоидов. Л., «Наука», 1972, 212 с.
- Хананашвили М. М. Функциональная организация и структурные основы условнорефлекторной деятельности.— В кн.: Проблемы современной физиологической науки. Л., «Наука», 1971, с. 83—94.
- Хасабова В. А., Таиров О. П. К вопросу о формировании временных связей у обезьян с поврежденной теменной корой.— «Вестн. Ленинградск. университета», 1973, № 9, с. 150—152.
- Хромов-Борисов Н. В. Конформации никотиновых холиномиметиков.— В кн.: Достижения современной фармакологии. Л., «Медицина», 1976, с. 151—162.

- Abood L. G., Matsbara A. Properties of an ATP binding protein isolated from membranes of nerve endings.—«Bioch. Bioph. Acta», 1968, v. 163, p. 539—549.
- Agranoff B. W. Biochemical concomitance of the storage of behavioral information.—In: Bioch. Sensory Funct. Berlin, 1974, p. 597—621.
- Adey W. P. Cerebral structures and information storage.—«Progr. Phys. Psych.», N. Y.—London, 1970, v. 3, p. 181—200.
- Akert K. Struktur und Ultrastruktur von Nervenzellen und Synapsen.—«Klin. Wschr.», 1971, Bd 49, S. 509—529.
- Baldessarini R. J., Karobath M. Biochemical physiology of central synapses.—«Ann. Rev. Physiol.», Palo Alto Calif., 1973, v. 35, p. 273—304.
- Bartolini A., Bartolini R., Domino E. F. Effects of physostigmine on brain acetylcholine content and release.—«Neuropharmacol.», 1973, v. 12, 1, p. 15—25.
- Bebbington A., Brimblecombe R. W. Muscarine receptors in the peripheral and central nervous system.—«Adv. Drug. Res.», 1965, v. 2, p. 143—172.
- Bennet J. P. Jr., Mulder A. H., Snyder S. H. Neurochemical correlates of synaptically active amino acids.—«Life Sci.», 1974, v. 15, p. 1045—1056.
- Breitenberg V. Thoughts on the cerebral cortex.—«J. Theor. Biol.», 1974, v. 46, 2, p. 421—447.
- Butcher L. L., Talbot K., Bilezikjian L. Acetylcholinesterase neurons in dopamine—containing regions of the brain.—«J. Neur. Transm.», 1975, v. 37, 2, p. 127—157.
- Cohen R. P., Hamburg M. D. Evidence for adrenergic neurons in a memory access pathways.—«Pharm. Biochem. Behavior», 1975, v. 3, 2, p. 519—523.
- Cholinergic agents affects two receptors that modulate transmitter release at a central synapse in *Aplysia californica*.—«Brain Res.», 1975, v. 88, 3, p. 455—474. Aut.: P. B. J. Woodson, W. T. Schlapfer, L. R. Trembleg, S. H. Barondes.
- Comparison of activities of two prostaglandins stereoisomers: PGF_{2α} and PGF_{2β}.—«Eur J. Pharmacol.», 1974, v. 25, 4, p. 92—100. Aut.: T. Baum, R. L. Wendt, J. R. Peters, F. Butz, A. T. Shropshire.
- Control by presynaptic correlation: a mechanism affecting information transmission from a fibers to motoneurons.—«J. Neurophysiol.», 1975, v. 38, 2, p. 267—284. Aut.: P. Rudomin, R. E. Burke, R. Nunez, J. Madrid, H. Dutton.
- Corrado A. P. Receptors cholinergicol.—«Rev. brasil. anesthesiol.», 1972, v. 22, 4, p. 492—505.
- Costall B., Naylor R. J., Olley J. E. Catalepsy and circling behavior after intracerebral injections of neuroleptic, cholinergic and anticholinergic agents into the caudate—putamen, globus pallidum and substantia nigra of rat brain.—«Neuropharmacol.», 1972, v. 11, 5, p. 645—663.
- Creutzfeldt O. D. Some neurophysiological considerations concerning «memory».—In: Mem. and Transfer Inform. N. Y.—London, 1973, p. 293—302.
- Csillic B. Synaptochemistry. Outlines and scope of a discipline.—«J. Neur. Transm.», 1974, v. 35, 11, p 13—41.

Das Amar. Pharm. Pres.
 «Manuf. Chem. The
 J. A. The
 «Science», 197
 Deutsch D., Deuts
 Pres., 1975, p
 Domagk G. F. V
 Informationen
 636.
 Doty R. W. Some
 learning.—«Q
 (Doty R. W.) До
 ны памяти? —
 Тбилиси, «Ми
 Drachman D. A.,
 system. A rel
 N 1, p. 113—
 Drischel H. Das
 3, S. 137—15
 Durell J., Garlan
 standing the
 «Science», 19
 Eagles J. P., Pur
 sites.—«Brai
 Ebbinhaus H. Ub
 senius: Mem
 Eccles J. C. The
 Engel J. Neuroch
 special refer
 Göteborg (U
 Essman W. B. S
 consolidation
 973.
 Fayad R., Blum
 les.—«Rev.
 Fekete M. Choli
 mice.—«Act
 Fillenz M. Hypo
 ry.—«Natur
 Fulginiti S., Or
 nicotine on
 rats.—«Arc
 p. 291—298
 Fuster J. M., A
 memory.—
 Galzigna L. A
 Sci.», 1971
 Gard M. Comb
 process.—
 Garland J. T.,
 tor interac

- Daroqui M. R., Orsingher O. A. Effect of α -methyltyrosine pretreatment on the drug-induced increase of hippocampal RNA.—*«Pharmacol.»*, 1972, v. 7, 5—6, p. 366—370.
- Das Amar. Prostaglandins—drugs for tomorrow's panacea?—*«Manuf. Chem. and Aerosol News»*, 1974, v. 46, 1, p. 36—38.
- Deutsch J. A. The cholinergic synapse and the site of memory.—*«Science»*, 1971, v. 174, p. 788—794.
- Deutsch D., Deutsch J. A. Short-term memory. N. Y.—London, Acad. Pres., 1975, p. 412.
- Domagk G. F. Versuche zur chemischen Übertragbarkeit erworbener Informationen.—In: *Bioch. Sensory Funct.* Berlin, 1974, S. 629—636.
- Doty R. W. Some neural facts relevant to attention, motivation and learning.—*«Quad. Ricerca Sci.»*, 1965, v. 31, p. 95—116.
- (Doty R. W.) Доти Р. В. Существуют ли специализированные нейроны памяти?—В кн.: *Механизмы деятельности головного мозга*. Тбилиси, «Мцниереба», 1975, с. 51—63.
- Drachman D. A., Leavitt G. Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging?—*«Arch. Neurol.»*, 1974, v. 30, N 1, p. 113—121.
- Drischel H. Das neuronale Gedächtnis.—*«Biol. Rundsch.»*, 1972, Bd 10, 3, S. 137—153.
- Durell J., Garland J. T., Friedel R. O. Two major approaches to understanding the mechanism of action of acetylcholine are examined.—*«Science»*, 1969, v. 165, p. 862—866.
- Eagles J. P., Purple R. L. Afferent fibers with multiple encoding sites.—*«Brain Res.»*, 1974, v. 77, 2, p. 187—193.
- Ebbinhaus H. Über das Gedächtnis (Trans. by H. A. Riger C. E. Busenius: *Memory*, N. Y., Dover). Leipzig, 1964, S. 1885—1890.
- Eccles J. C. The physiology of synapses. New York, 1964, 310 p.
- Engel J. Neurochemistry and behavior. A correlative study with special reference to central catecholamines.—In: *Dep. Pharm.*, Göteborg (Univ. Göteborg), 1972, p. 40—56.
- Essman W. B. Some neurochemical correlates of altered memory consolidation.—*«Transl. N. Y. Acad. Sci.»*, 1970, v. 32, p. 948—973.
- Fayad R., Blum L. A mechanism for the release of transmitter vesicles.—*«Rev. colomb. fis.»*, 1974, v. 10, N 3—4, p. 164—194.
- Fekete M. Cholinergic-adrenergic interaction in the brain of rats and mice.—*«Activ. nerv. super.»*, 1972, v. 14, N 4, p. 298—305.
- Fillenz M. Hypothesis for a neuronal mechanism involved in memory.—*«Nature»*, 1972, v. 238, p. 41—43.
- Fulginiti S., Orsingher O. A. Effects of learning, amphetamine and nicotine on the level and synthesis of brain noradrenaline in rats.—*«Arch. Int. Pharmacodyn. and Ther.»*, 1971, v. 190, 2, p. 291—298.
- Fuster J. M., Alexander G. E. Neuron activity related to shortterm memory.—*«Science»*, 1971, v. 173, p. 652—654.
- Galzigna L. A theory of neurotropic drug action.—*«Farmac. and Sci.»*, 1971, v. 26, N 1, p. 97—104.
- Gard M. Combined effect of drug and drive on the consolidation process.—*«Psychopharmacol.»*, 1970, v. 18, N 2, p. 172—179.
- Garland J. T., Durell J. Chemical mechanisms of transmitter—receptor interaction.—*«Int. Rev. Neurobiol.»*, 1970, v. 13, p. 159—180.

- George G., Mellanby J. A further study on the effect of physostigmine on memory in rats.—«Brain Res.», 1974, v. 81, 1, p. 133—144.
- Ghoneim M. M., Mewaldt S. P. Effects of diazepam and scopolamine on storage, retrieval and organizational processes in memory.—«Psychopharmacol.», 1975, v. 44, N 2, p. 257—262.
- Gill E. W. Drug-receptors interactions.—In: Progress Medicine Chemistry, Butterworth—London—Washington, 1965, v. 4, p. 39—45.
- Giorguieff M. F., Le Floch M. L., Westfall T. Effects of cholinergic agonists and antagonists on ³H-DA release from can caudate nucleus (in vivo) and rat striate slices (in vitro).—«Exp. Brain Res.», 1975, v. 23, suppl., p. 76—87.
- Glick S. D., Mittag T. W., Green J. P. Central cholinergic correlates of impaired learning.—«Neuropharmacol.», 1973, v. 12, 4, p. 291—296.
- Glisson S. N., Karczmar A. G., Barnes L. Effects of diisopropyl phosphorofluoridate on acetylcholine, cholinesterase and catecholamines of several parts of rabbits brain.—«Neuropharmacol.», 1974, v. 13, N 6, p. 623—631.
- Goldstein L., Nelsen J. M. Some viws on the neurophysiological and neuropharmacological mechanisms of storage and retrieval of information.—In: «Mem. and Transfer. inform.», New York—London, 1973, p. 155—191.
- Grossman V., Spira M. E., Parnas J. Differential flow of information into branches of a single axon.—«Brain Res.», 1973, v. 64, N 2, p. 379—386.
- Von Hungen K., Sidney R., Hill D. F. Interaction between lysergic acid diethylamide and dopamine—sensitivity adenylate cyclase system in rat.—«Brain Res.», 1975, v. 94, N 1, p. 57—63.
- Hall Z. W. Release of neurotransmitters and their interaction with receptors.—«Ann. Rev. Biochem.», 1972, v. 41, p. 925—952.
- Haubrich D. K., Reid W. D., Gilletti J. R. Acetylcholine formation in mouse brain and effect of cholinergic drugs.—«Nature», 1972, v. 238, N 81, p. 88—89.
- Hirsh R. The hyppocampus and contextual retrieval of information from memory: a theory.—«Behav. Biol.», 1974, v. 12, N 4, p. 421—444.
- Ho A. K. S., Singer G., Gershon S. Biochemical evidence of adrenergic interaction with cholinergic function in the central nervous system of the rat. 1. Effect of norepinephrine.—«Psychopharmacol.», 1971, v. 21, 3, p. 238—246.
- Hrdina P. D. Metabolism of brain acetylcholine and its modifications by drugs.—«Drug. Metab. Rev.», 1974, v. 3, N 1, p. 89—129.
- Hubbard J. J. Mechanism of transmitter release.—In: Progress Bio-phys. and Mol. Biol. Oxford—New York—Toronto, Sydney—Braunschweig, 1970, v. 21, p. 33—124.
- Hyden H. Behavior, neural function and RNA.—«Progr. Nucl. Acid. Res.», 1967, v. 6, p. 187—210.
- Iordan B. R. Studies on 5S RNA conformation by partial ribonucleas hydrolysis.—«J. Mol. Biol.», 1971, v. 55, p. 423—439.
- Isaacson R. J. The Limbic System. New York, «Plenum Press», 1974, 425 p.
- Iversen S. D., Mason S. T. Impaired response control in the rat after 6-hydroxydopamine lesions to the dorsal noradrenaline bundles.—«Brit. J. Pharmacol.», 1975, v. 55, 2, p. 293—308.

- Izquierdo J. A. Cholinergic mechanism. Monoamines' relation in certain brain structures.—«Progr. Drug Res.», 1972, v. 16, p. 334—363.
- Izquierdo J. A., Baratti C. M. Effect of food deprivation, discrimination experience and physostigmine on choline acetylase and acetylcholine esterase in the dorsal hippocampus and frontal cortex of rats.—«Psychopharmacol.», 1973, v. 33, N 3, p. 103—112.
- James D. D. Post-trial d-amphetamine sulfate and one-trial learning in mice.—«J. Comp. Physiol. Psychol.», 1975, v. 89, N 4, p. 626—634.
- Jarrard L. E. The hippocampus and motivation.—«Psych. Bull.», 1973, v. 79, N 1, p. 1—12.
- John E. R. Switch board versus statistical theories of learning and memory.—«Science», 1972, v. 177, N 2, p. 850—864.
- Junstad M., Wennmalm A. Prostaglandins mediated inhibition of noradrenaline release at different nerve impulse frequencies.—«Acta Physiol. scand.», 1973, v. 89, N 4, p. 544—549.
- Kandel E. R., Spencer W. A. Cellular and Neurophysiological Approaches in the Study of Learning.—«Physiol. Rev.», 1968, v. 48, N 1, p. 65—134.
- Katona F. Memory and brain stem function.—In: Biol. Mem. Budapest, 1971, p. 55—64.
- Kesner R. A neural system analysis of memory storage and retrieval.—«Psych. Bull.», 1973, v. 80, N 3, p. 177—203.
- Kitsikis A., Roberge A. G., Frenette G. Effect of L-DOPA on delayed response and visual discrimination in cats and its relation to brain chemistry.—«Exptl. Brain Res.», 1972, v. 15, p. 305—317.
- Korn H., Sotelo C., Crepel F. Synapses electriques chez un mammifere: couplage electrotonique entre les neurones giants du noyau de Deiters chez le rat.—«J. Physiol.» (France), 1972, v. 65, N 2, p. 250—261.
- Kornhuber H. H. Neural control of input into long-term memory: Limbic system and amnesic syndrome in man.—In: «Mem. and Transfer Inform.» New York—London, 1973, p. 1—22.
- Korolkovas A. Molecular Pharmacology.—Wiley—Interscience, New York—London—Sydney—Toronto, 1970, 421 p.
- Krnjevic K. Synaptic transmission in the brain.—«Klin. Wschr.», 1971, v. 49, N 9, p. 519—523.
- Ksir Cl. J. Scopolamine effects on two-trial delayed response performance in the rat.—«Psychopharmacol.», 1974, v. 34, N 2, p. 127—134.
- Langer S. Z. Presynaptic regulation of catecholamine release.—«Bioch. Pharmacol.», 1974, v. 23, N 13, p. 1793—1800.
- Laverty R. On the roles of dopamine and norepinephrine in animal behavior.—«Progr. Neurobiol.», 1975, v. 3, N 1, p. 33—70.
- Lashley K. S., Wade M. The Pavlovian theory of generalization.—«Psychol. Rev.», 1946, v. 53, N 1, p. 72—84.
- Learning impairment after three classes of agents which modify cholinergic function.—«Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.», 1971, v. 193, N 2, p. 226—235. Aut.: N. E. Goldberg, K. Sledge, M. Hefner, R. C. Robichaud.
- Mac Connel J. V., Shelby J. M. Memory transfer experiments in invertebrates.—«J. Neuropsychol.», 1962, v. 3, N 1, p. 46—56.
- Mark R. F. Pharmacology of short-term memory.—In: 26-th Int. Congr. Physiol. Sci. New Delhi, 1974, v. 10, p. 165—166.

- Martin T. P. The behavior of noisy neural networks.—«Int. Centr. Theor. Phys. Int. Atom. Energy (Prepr)», 1972, v. 83, p. 22—23.
- Marx J. L. Cyclic AMP in brain: role synaptic transmission.—«Science», 1972, v. 178, p. 1188—1190.
- Matthies H. The biochemical basis of learning and memory.—«Life Sci.», 1974, v. 15, N 2, p. 2017—2031.
- McGaugh J. L. Impairment and facilitation of memory consolidation.—«Activ. Nerv. Super.», 1972, v. 14, N 1, p. 64—74.
- Müller-Oerlinghausen B., Schwabe U. Die Bedeutung von zyklischen AMP für die function des peripheren und zentralen Nerven Systems.—«Fachr. Neurol. Psychol. and Grenzgeb.», 1973, Bd 41, S. 509—526.
- Murakami A., Akahori Y. Conformational analysis of prostaglandins. I. Theoretical calculation on the conformation of prostaglandin F_{1β} derivativ.—«Chem. Pharm. Bull.», 1974, v. 22, N 5, p. 1133—1139.
- Nicholls J. G., Purves D. A comparison of chemical and electrical synaptic transmission between single sensory cells and a motoneuron in the central nervous system of the leech.—«J. Physiol.» (London), 1972, v. 225, N 3, p. 637—656.
- Osborne R. H., Kerkut G. A. Inhibition of noradrenalini biosynthesis and its effects on learning in rats.—«Comp. Gen. Pharmacol.», 1972, v. 3, N 11, p. 359—362.
- Overton D. A., Winter J. C. Discriminable properties of drugs and state-depending learning.—«Fed. Proc.», 1974, v. 33, N 6, p. 1785—1794.
- Patil D. J. Antamadine conformations in nonaqueous media dependence on hydrogen-bond acceptor properties of solvent.—«Biochemistry», 1973, v. 12, N 4, p. 667—676.
- Pattabi R. S. In search of the memory molecule.—«Sci. Cult.», 1973, v. 39, N 10, p. 416—424.
- Pepeu G. Cholinergic neurotransmitter in the central nervous system.—«Arch. Int. Pharmacodyn. and Ther.», 1972, v. 196, N 1, p. 229—243.
- Pfeiffer A. Molecular Gedächtnis? —«Stud. Biophys.», 1974, v. 46, N 2, p. 131—136.
- Pradhan S. N., Dutta S. N. Central cholinergic mechanisms and behavior.—«Int. Rev. Neurobiol.» (New York—London), 1971, v. 14, p. 173—231.
- Pribram K. H. Languages of the brain.—Englewood cliffs, New Jersey, 1975, 464 p.
- Prostaglandins influence on cyclic AMP formation in cerebral cortex of different mammalian species.—«Adv. Biosci», Oxford, 1973, v. 9, p. 475—480. Aut.: F. Berti, M. Trabucchi, V. Bernareggim R. Fumagalli.
- Psychotomimetric drugs as anticholinergic agents.—«Mol. Pharmacol.», 1973, v. 9, N 6, p. 820—834. Aut.: H. Weinstein, S. Maayani, S. Srebrenih, S. Cohen, M. Sokolovsky.
- Retz S. L., Gerbrandt L. K. Pre- and posttrial temporal lobe seizures in monkeys and memory consolidation.—«J. Comp. Physiol. Psychol.», 1971, v. 74, N 2, p. 179—184.
- Robertis De E. Synapses of the central nervous system electric organ and muscle contain a proteolipid with receptor properties.—«Science», 1971, v. 171, p. 963—971.

1975
V. S. S. A.
neurobiol. 174
1. P. 159—174
Sabbell H. C. Glucocorticoids
effects of neurobiol.
130.
Samanin R., Garattini
its possible function
«Minireview. Life Sci.»
Schnable H. Zur Funktion
sen.—«Naturwissenschaften»
Shashoua V. E. RN
1974, v. 16, N 1
Schechter M. D., J.
mulus effect on
p. 65—73.
Schechter M. D., C.
tive cue production
col.», 1975, v. 1
Smythies J. R. The
ceptors.—«Int. J. Neurosci.»
Stein L., Belluzzi
administration
p. 329—335.
Stripling J. S., Al
long-term storage
in mice.—«Psychopharmacology»
Stubinis J. F., Hu
Intestinal St
p. 669—670.
Szentagothai J. I
the brain.—«Life Sci.»
Tasaki J., Hallett
getics», 1972
Taylor J. G. On
Phys. Int. A
The effects of p
behavior an
1973, v. 9,
J. P. Dixon.
Thompson R., P
learning.—«Psychopharmacology»
Thron C. D. On
of an allos
N 1, p. 1—
Turner E. Hip
p. 1123—1
Ungar G. Evid
Mem. and
341.

- Roberts R. B., Flexner J. B., Flexner L. B. Some evidence for the involvement of adrenergic sites in the memory traces.—«Proc. N. A. S. U. S. A.», 1970, v. 66, N 2, p. 310—314.
- Routtenberg A. Memory as input-output reciprocity: an integrative neurobiological theory.—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1972, v. 193, 1, p. 159—174.
- Sabelli H. C., Giardina W. J. Tranquillizing and electrophysiological effects of nicotine.—«Biol. Psychol.», 1972, v. 4, N 2, p. 105—130.
- Samanin R., Garattini S. The serotonergic system in the brain and its possible functional connections with other aminergic system.—«Minireview. Life Sci.», 1976, v. 17, N 5, p. 1201—1212.
- Schnable H. Zur Function des Gedächtnisses in Kommunikationsprossen.—«Naturwiss. Rdsch.», 1972, Bd 25, N 9, S. 343—346.
- Shashoua V. E. RNA metabolism in the brain.—«Int. Rev. Neurobiol.», 1974, v. 16, N 1, p. 183—231.
- Schechter M. D., Jellinek P. Evidence for a cortical locus for the stimulus effect of nicotine.—«Eur. J. Pharm.», 1975, v. 34, N 1, p. 65—73.
- Schechter M. D., Cook P. G. Dopaminergic mediation of the interoceptive cue produced by d-amphetamine in rats.—«Psychopharmacol.», 1975, v. 42, N 2, p. 185—193.
- Smythies J. R. The chemical anatomy of synaptic mechanisms: A Receptors.—«Int. Rev. Neurobiol.», 1972, v. 14, p. 233—336.
- Stein L., Belluzzi J. D., Wise C. D. Memory enhancement by central administration of norepinephrine.—«Brain Res.», 1975, v. 84, 2, p. 329—335.
- Stripling J. S., Alpern H. P. Nicotine and caffeine: disruption of the long-term stores of memory and proactive facilitation of learning in mice.—«Psychopharmacol.», 1974, v. 38, N 3, p. 187—200.
- Stubinis J. F., Hudgens P. M. Sulfhydryl Group Reagents: Effect on Intestinal Smooth Muscle.—«Experientia», 1971, v. 27, N 6, p. 669—670.
- Szentagothai J. Memory functions and the structural organization of the brain.—In: Biol. Mem. Budapest, 1971, p. 21—35.
- Tasaki J., Hallet M. Bioenergetics of nerve excitation.—«J. Bioenergetics», 1972, v. 3, N 1—2, p. 65—79.
- Taylor J. G. On the synaptic basis of memory.—«Int. Centr. Theor. Phys. Int. Atom. Energy. Agency (Prepr)», 1972, v. 90, p. 1—7.
- The effects of prostaglandin E₂ on conditioned avoidance response behavior an the electroencephalogramm.—In: Adv. Biosci., Oxford, 1973, v. 9, p. 489—494.—Aut.: W. Potts, P. F. East, D. Landry, J. P. Dixon.
- Thompson R., Patterson M. M., Taylor J. G. The neurophysiology of learning.—«Ann. Rev. Psychol.», 1972, v. 23, N 1, p. 73—104.
- Thron C. D. On the analysis of pharmacological experiments in terms of an allosteric receptor model.—«Mol. Pharmacol.», 1973, v. 9, N 1, p. 1—9.
- Turner E. Hippocampus and memory.—«Lancet», 1969, v. 7630, p. 1123—1126.
- Ungar G. Evidence for molecular coding of neural information.—In: Mem. and Transfer Inform. New York—London, 1973, p. 317—341.

- Uphouse L. L., Macinnes J. W., Schlesinger K. Role of RNA and protein in memory storage: a review.—«Behav. Genetics», 1974, v. 4, N 1, p. 29—81.
- Velzelli L. Neurochemical aspects of behavior.—In: Cent. Nerv. Syst. Stud. Metab. Regulat. 8c Funct. Berlin, 1974, p. 167—171.
- Van-Der-Waals interaction and the stability of helical polipeptide chains.—«Nature», 1965, v. 206, N 4983, p. 32—34. Aut.: P. De-San-Tis, E. Giglio, E. Liquori, A. Ripomoti.
- Vizi E. S. Interaction between adrenergic and cholinergic systems: presynaptic inhibitory effect of noradrenalin on acetylcholine release.—«J. Neurol. Transmission», 1974, v. 36, N 11, p. 61—78.
- Voitechovsky M., Safratova V. The effects of some psychotropic drugs on memory consolidation in man.—«Activ. Nerv. Super.», 1971, v. 13, N 2, p. 141—142.
- Wawrzynicek M., Majewska T., Cybulska R. Influence of atropine and carbachol on the fluorescence of catecholaminergic structures in selected areas of the rat brain.—«Folia Histochem. Cytochem.», 1976, v. 14, N 1, p. 3—13.
- Wellman W., Schwabe U. Effects of prostaglandine E₁, E₂ and F_{2d} on cyclic AMP levels in brain in vivo.—«Brain Res.», 1973, v. 59, N 2, p. 371—378.
- Werman R. CNS on cellular level: membranes.—«Ann. Rev. Physiol.», 1972, v. 34, 2, p. 337—375.
- Wesemann W. Biochemistry of serotonin and synaptic membranes in neurotransmission.—In: Bioch. Sensory Funct. Berlin, 1974, p. 565—590.
- Wilson M. C., Schuster C. R. Interaction between atropine, chlorpromazine and cocaine on food reinforced behavior.—«Pharmacol. Biochem. Behav.», 1975, N 3, p. 363—375.
- Wilson H., Rahman A. Nucleoside conformation and nonbonded interactions.—«J. Mol. Biol.», 1971, v. 56, N 1, p. 129—142.
- Winters W. D., Wallach M. B. Drug-induced states of CNS excitation: a theory of hallucinosis.—«Psychotomimetic drugs.» New York, Ed. by Efron D. H. Raven Press., 1970, p. 193—214.
- Wolley P., Eibl H. Electrostatic interaction of charged lipid membranes. Can the lipid phase transformation affect enzyme activity through the mediation of protons? «FEBS-Letters», 1977, v. 74, N 1, p. 14—16.
- Zech R. Puromycin and cycloheximide as inhibitors of human brain acetylcholinesterase.—«Brain Res.», 1975, v. 84, N 2, p. 339—348.
- Yanagihara T., Hyden H. Protein synthesis in various regions of rat hippocampus during learning.—«Exp. Neurol.», 1971, v. 31, N 2, p. 151—164.

Предисловие
Введение

Глава 1.
Нейрофизиология
Роль эмоций
и памяти.

Глава 2.
Строение и функции
памяти.
Роль сенсорных
систем.
Краткие сведения
о мозге.

Глава 3.
Эффекты
памяти.
Эффекты
эмоций.
Эффекты
заключения.

Глава 4.
Краткое
описание
ролей
взаимодействия.

Глава 5.
Временные
функции.
Влияние
функций.
Влияние
функций.
Влияние

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5

Раздел I

Механизмы управления краткосрочной памятью	8
Глава 1. Физиологические основы краткосрочной памяти	8
Нейрофизиологические корреляты краткосрочной памяти	8
Роль эмоций и мотиваций в процессах краткосрочной памяти	15
Глава 2. Синапс — аппарат формирования краткосрочной памяти	19
Строение и функция синапса	19
Роль синапсов головного мозга в процессах краткосрочной памяти	37
Краткие данные по фармакологии синапсов головного мозга	42
Глава 3. Нейрофармакологические аспекты краткосрочной памяти	46
Эффекты холинергических средств	46
Эффекты адренергических и серотонинергических средств	59
Эффекты стимуляторов	68
Заключение	73

Раздел II

Функциональная организация структур головного мозга в управлении краткосрочной памятью

Глава 4. Структуры головного мозга в системе управления краткосрочной памятью	76
Роль отдельных образований	76
Взаимодействие структур	108
Глава 5. Нейродинамика структурного обеспечения кратковременной памяти при фармакологических воздействиях	120
Функциональная организация деятельности мозга под влиянием средств, улучшающих краткосрочную память	120
Функциональная организация деятельности мозга под влиянием средств, ухудшающих краткосрочную память	135
Функциональная организация деятельности мозга под влиянием средств, не изменяющих краткосрочную память	146
	231

Глава 6. Нейродинамика структурного обеспечения краткосрочной памяти в условиях электрической стимуляции отдельных образований мозга	155
Функциональная организация деятельности мозга при раздражении структур, улучшающих краткосрочную память	155
Функциональная организация деятельности мозга при раздражении структур, ухудшающих краткосрочную память	162
Глава 7. Нейрофизиологические и биохимические основы взаимодействия структур головного мозга в процессах краткосрочной памяти	168
Глава 8. Нейрофармакология и поиски «молекулы памяти»	195
Заключение	216
Основная литература	219

ИБ № 1311

ЮРИЙ СЕРГЕЕВИЧ БОРОДКИН, ВЛАДИСЛАВ АЛЕКСЕЕВИЧ КРАУЗ
ФАРМАКОЛОГИЯ КРАТКОСРОЧНОЙ ПАМЯТИ

Редактор Е. М. Кедрова.

Художественный редактор Л. М. Воронцова. Корректор Т. Л. Григорьева.
Техн. редактор Н. И. Людковская. Переплет художника В. М. Лукьянова.

Сдано в набор 24.11.77. Подписано к печати 27.03.78. Т-02489. Формат бумаги 84×108¹/₃₂. Бум. тип. № 2. Лит. гарн. Печать высокая. 12,18 усл. печ. л. 13,04 уч.-изд. л. Тираж 5000 экз. Заказ 9959. Цена 1 р. 50 к.

Издательство «Медицина». Москва, 101838.
Петроверигский пер., 6/8.
Типография изд-ва «Звезда», г. Пермь, ул. Дружбы, 34.

обеспечения кратко-	
ской стимуляции от-	
ности мозга при раз-	155
аткосрочную память	155
ности мозга при раз-	
аткосрочную память	162
химические основы	
мозга в процессах	
«молекулы памяти»	168
.	195
.	216
.	219

АВ АЛЕКСЕЕВИЧ КРАУЗ
НОЙ ПАМЯТИ

Корректор Т. Л. Григорьева.
художника В. М. Лукьянова.

27. 03. 78. Т-02489. Формат бу-
ать высокая. 12,18 усл. печ. л.
9959. Цена 1 р. 50 к.

Москва. 101838.
6/8.
рмь, ул. Дружбы, 34.

1 р. 50 к.

Ю.С.БОРОДКИН, В.А.КРАУЗ

ФАРМАКОЛОГИЯ КРАТКОСРОЧНОЙ ПАМЯТИ